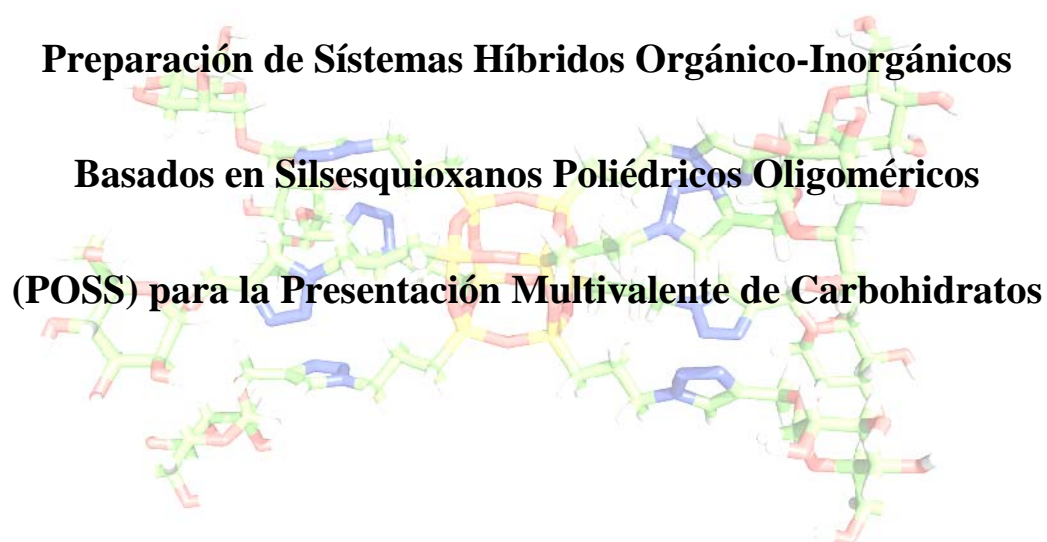




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Memoria presentada por **Dña. Beatriz Trastoy Bello** para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid.

Director de la Tesis: **Dr. Jose Luis Chiara.**
Instituto de Química Orgánica General, CSIC.

Madrid 2011

A mis padres

Esta Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Bioorgánica del Instituto de Química Orgánica General (CSIC) bajo la dirección del Dr. Jose Luis Chiara Romero, a quien agradezco la oportunidad que me brindó de trabajar en su grupo. Gracias por tener el valor de empezar un proyecto nuevo, siempre con gran entusiasmo, por su paciencia en los momentos malos y por su confianza en mí durante el desarrollo de este trabajo y la escritura de esta Tesis. La realización de esta Tesis se ha llevado a cabo gracias al soporte económico del Ministerio de Ciencia e Innovación a través de una beca FPU, así como de los proyectos CTQ-2006-15515-C02/BQU y CTQ2009-1455-C02-02 y a la Comunidad de Madrid por el proyecto S2009/PPQ-1634 “AVACANT”.

Me gustaría dar las gracias al Dr. Xerardo García-Mera y al Dr. Melvin Manuel Morales Aguilera del departamento de Química Orgánica de la Universidade de Santiago de Compostela por ser las primeras personas que me enseñaron qué es un laboratorio de química orgánica.

I would like to thank Dr. Eric Sunderg for his welcome in his laboratory at the Boston Biomedical Research Institute, for letting me learn so many new things and wanting me to return to continue learning. Dr. Atlantic Bonsor thanks for helping me with calorimetry and crystallography, to have enough patience with me and for answering all my questions and thanks for sharing good times outside the lab. Thank you Penny for those wonderful walks in Mount Auburn cemetery. Thanks to BBRI's people for great basketball games and especially Maria for our Spanish/American cultural exchange, I learned many things from you.

Por supuesto, mi agradecimiento a todos los que contribuyeron en el desarrollo de este trabajo y me ayudaron con sus consejos: Dr. Eva María Muñoz, Dr. María Luisa Jimeno, Rosa, Plácido, Raúl, Maite, Pablo, Araceli... Gracias a Loli, Ana, María y Paula por sus saludos de cada día con una sonrisa estupenda.

Durante toda mi etapa como doctorando puedo decir que los mejores resultados y conclusiones de mi trabajo han sido la gente que me he ido encontrado en el camino. Gracias, por hacerme ver las cosas siempre desde otro punto de vista diferente al mío,

por quererme tal y como soy y por ayudarme siempre que lo he necesitado. Concretamente me gustaría dar las gracias a mi “hermana mayor” Lourdes por haberme acogido en el laboratorio como una más, por tantos cafés/chocolates de conversación, por tu pragmatismo y tu sinceridad, gracias amiga. A mi “hermana pequeña”, Elmita, muchas gracias por aparecer un día en el “labo” con una sonrisa de oreja a oreja que nunca he visto desaparecer. Me ha encantado trabajar contigo en este proyecto tan bonito (dulce y fluorescente), y más importante gracias por ser mi amiga. A Jose, astur gente noble, aunque has aparecido el último te has hecho querer muy rápido, gracias por tu tranquilidad y sosiego. También me gustaría agradecer a la gente que ha ido pasando por el laboratorio y que han participado en el proyecto y en la vida del QOB: Rubén, Ania, Álex, muchas gracias por vuestra ayuda y perdón por el desorden. Al resto de mis compis de laboratorio, mal llamados “Hijos de Satanás”, gracias por aguantar mis cambios de humor y hacer que me ría un poco de mí misma: Pablo (gracias porque al final he descubierto que tenías sentimientos), Tati (gracias por enseñarme otro idioma, el “tatiano”), Rafa (gracias por estar dispuesto siempre a echar una mano), Maite (chata, gracias por ser así) y Conchi. Conchi, que puedo decir que tú no sepas, muchas gracias por estar siempre a mi lado, por escucharme, entenderme y ayudarme, gracias por tus fiestas, por los latinazos, por los viajes pasados y futuros. Me gustaría dar las gracias a David, por hacerme ver cosas en mí misma que ni siquiera imaginaba, gracias por tantas conversaciones interminables, por tantas reflexiones y por tener siempre una pregunta sin respuesta.

No me puedo olvidar del resto de la gente del departamento que siempre han estado ahí para escuchar mis quejas y para hacerme reír: Elisa e Isa García (cada vez que escuche “maja” me acordaré de vosotras), Félix, Dani (porque siempre estás para una caña), Isra (gracias por tanta rimita), Mon y JuanFran (porque siempre sois capaces de arrancarme una sonrisa y porque escucháis muy buena música), Laura, Isa Oroz (gracias por renovar los aires en enzimas pero conservando el espíritu), Guille (gracias por encontrar una solución a cada problema), Mario, Juan Antonio... Y a la gente de paso pero que siempre han aportado cosas buenas al laboratorio: Nathalie, Hugo, Asia, Álex, Andrés...

Muchas gracias a mis compañeros del IQOG: Elena (nos hemos conocido tarde, pero ha merecido la pena), Miguel Ángel, Nacho, Mercedes (mi manchega preferida),

Fernando, Juan, Raúl... gracias porque cada día el trabajo se hacía más fácil con vosotros rondando por ahí. Y a mi gran amiga del IQM, gracias Paula, realmente mis primeros años en Madrid, lejos de la patria, no me los puedo imaginar sin ti. Has sido una de mis mejores compañeras de turismo en Madrid y un pilar muy importante en mis malos momentos, espero algún día poder recompensarte.

Gracias a mi amiga/compañera de piso/musicoterapeuta/un montón de cosas más, Vanessa. Gracias por dos años de convivencia maravillosa, gracias por montarte en mi montaña rusa y hacerme parar de vez en cuando. Solo espero poder pagártelo algún día con un par de guisos. Gracias a los aceituneros altivos de Jaén (Javi, Naza y Conchi) y de Lebrija (María) por tantos ratos en los bares. Muchas gracias David, por el soporte técnico y fotográfico.

Grazas á toda a xente que fixo que hoxe sexa quen son. Moitas grazas ás miñas compañeiras da Facultade de Farmacia de Santiago de Compostela, os “despojos”, o destino foi sabio e foinos xuntando ó longo da carreira: Iria, Isora, Rosalía, Carolina, Sara e Elena, grazas porque polo menos vémonos unha vez ó ano, parece pouco pero dadas ás circunstancias é sorprendente. Grazas Iria, porque dende ese primeiro día de clase, sempre estiveches aí. Grazas Xan porque foi una decisión dura marchar para Madrid, pero sempre te portaches coma un amigo.

E se me remonto a hai moito tempo, cando non me podía nin imaxinar o que era un laboratorio de química orgánica e andabamos polos bares discutindo sobre a vida e tentado arranxar o mundo, qué sinxelo semellaba!, moitas grazas por iso e por 10 anos de incondicionalidade: Candela, Sara, Alba, Begoña e Lorena. Porque aínda que non nos vexamos moito, falar con vós é sempre un pracer e facédesme sentir sempre ben.

Por último, gustárame agradecer ós meus pais (Abel e Carmen) por quererse cada día un pouco máis, por apoiarme en tódalas decisións que fun tomando aínda que non foran do voso agrado. Grazas por inculcarme os vosos valores, ogallá cando sexa maior sexa coma vos. Tamén darlles as grazas o resto da miña familia porque entre todos facedes que volver a casa sexa un dos maiores praceres nos que podo pensar neste intre.

Graciñas.

Abreviaturas

Ac	acetilo
APCI	Ionización química a presión atmosférica
Bn	bencilo
CM	reacción de metátesis cruzada
Con A	concanavalina A
CSA	ácido canforsulfónico
CuAAC	cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por Cu(I)
cuant	cuantitativa
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropil- <i>N</i> -etilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
eq. ó equiv	equivalente
ES	electrospray
FT	transformada de Fourier
h	hora
IE	Impacto Electrónico
ITC	calorimetría de valoración isotérmica
min	minuto
MS	espectrometría de masas, tamiz molecular.
MW	microondas
p.f	punto de fusión
SPR	resonancia de plasmón de superficie
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RCM	reacción de metátesis con cierre de anillo
Rdto	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
ROM	reacción de metátesis con apertura de anillo
ROMP	polimerización por metátesis con apertura de anillo

ta	temperatura ambiente
TBTA	tris[(1-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil]amina
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TMSOTf	triflato de trimetilsililo
US	ultrasonidos

Resumen

En esta memoria se describe la síntesis de un nuevo tipo de neoglicoconjugados multivalentes, que hemos denominado glico-POSS, basados en un núcleo de silsesquioxano oligomérico poliédrico (POSS) al que se unen las unidades de carbohidrato a través de un conector. Los POSS son unas plataformas híbridas organico-inorgánicas de dimensiones nanométricas y de elevada simetría. Los glico-POSS se han sintetizado a partir de POSS octafunctionalizados utilizando dos aproximaciones convergentes basadas en sendos tipos de reacción altamente eficiente: la cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I) (CuAAC) y la reacción de metátesis cruzada de olefinas catalizada por compuestos de rutenio. Se ha estudiado la estabilidad de los glico-POSS en agua así como su interacción con concanavalina A (Con A), una lectina de origen vegetal que une específicamente residuos de α -D-manosa. Para el estudio de esta interacción se ha empleado la resonancia de plasmón de superficie (SPR), la calorimetría de valoración isotérmica (ITC) y la difracción de rayos X.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Interacción multivalente	4
1) <i>Efecto quelato</i>	6
2) <i>Efecto de reasociación estadística</i>	7
3) <i>Entrecruzamiento (“cross-linking”)</i>	8
1.2. Neoglicoconjugados multivalentes	8
1.3. Silsesquioxanos Oligoméricos Poliédricos (POSS)	12
1.3.1. Preparación de POSS T ₈	15
1) <i>Condensación hidrolítica</i>	16
2) <i>Adición de un vértice (corner-capping)</i>	18
3) <i>Hidrosililación</i>	18
4) <i>Modificación de grupos funcionales de POSS</i>	19
1.3.2. Preparación del derivado octavinil-POSS 1	22
1.3.3. Preparación de octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxano 2	23
1.3.4. Preparación de POSS con grupos azida	25
1.3.5. Aplicaciones	26
1.4. Neoglicoconjugados de silsesquioxanos (glico-POSS)	27
 2. Objetivos	 31
 3. Síntesis de glico-POSS mediante metátesis	 35
cruzada de alquenos	35
3.1. Antecedentes	37
3.1.1. Reacción de metátesis de olefinas	37

3.1.2. Mecanismo y tipos de reacción de metátesis de olefinas	38
3.1.3. Catalizadores de metátesis	39
3.1.4. Reacción de metátesis cruzada	40
3.1.5. Reacción de metátesis cruzada de derivados POSS	41
3.2. Resultados y discusión	45
3.2.1. Síntesis del vinil-POSS 1	45
3.2.2. Síntesis de derivados de α -D-manosa y β -D-galactosa funcionalizados con grupo vinilo mediante reacciones de glicosilación	45
3.2.3. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis cruzada en condiciones térmicas normales	52
3.2.4. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis con activación por ultrasonidos	55
3.2.5. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis en condiciones de irradiación de microondas	57
3.2.6. Desprotección y reducción de los glico-POSS cubo-octaméricos obtenidos por reacciones de metátesis	63
 4. Síntesis de glico-POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)	 67
4.1. Antecedentes	69
4.1.1. Mecanismo de la reacción CuAAC	70
4.1.2. Catalizadores y ligandos	72
4.1.3 Aplicaciones en la síntesis de sistemas multivalentes.	74
4.2. Resultados y discusión	78
4.2.1. Preparación de octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxane, 2	78

4.2.2. Preparación de octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxane, 36	81
4.2.3. Síntesis de derivados de hexosas funcionalizados con grupo propargilo para su unión al octazido-POSS 36	90
4.2.4. Síntesis de derivados de POSS mediante reacción de CuAAC	97
4.2.5. Síntesis de neoglicoconjugados multivalentes con núcleo de POSS mediante reacción de CuAAC	101
4.2.6. Desprotección de los grupos hidroxilo de los glico-POSS.	109
4.2.7. Estudio de estabilidad del glico-POSS 72 en agua	112
 5. Estudio de la interacción de los glico-POSS con la lectina modelo concanavalina A	 117
5.1. Técnicas biofísicas empleadas en el estudio de la interacción multivalente	119
5.1.1. Resonancia de Plasmón de Superficie (SPR)	120
5.1.2. Calorimetría de Valoración Isotérmica (ITC)	122
5.2. Lectinas	124
5.3. Resultados y discusión	125
5.3.1. Estudio de la interacción de glico-POSS con Con A mediante SPR	125
5.3.2. Estudio de la interacción de glico-POSS con Con A mediante ITC	131
5.3.3. Estructura cristalina del glico-POSS 72 en complejo con la Con A	136
5.3.4. Discusión de resultados	139

6. Conclusiones	143
7. Parte experimental	147
7.1. General	149
7.1.1. Disolventes y reactivos	149
7.1.2. Técnicas y aparatos	149
7.2. Síntesis de los compuestos del capítulo 3	155
7.2.1. Síntesis de Octavinilsilsesquioxano (1)	155
7.2.2. Síntesis de sustratos de D-manosa y D-galactosa para las reacciones de metátesis cruzada	155
7.2.3. Metodología general para las reacciones de metátesis	173
7.2.4. Reducción y desprotección de los glico-POSS cubo-octaméricos obtenidos por reacciones de metátesis cruzada	182
7.2.5. Metodología general para la desprotección de los grupos isopropiliden acetal en los glico-POSS obtenidos por metátesis cruzada	185
7.3. Síntesis de los compuestos del capítulo 4	186
7.3.1. Síntesis de los derivados de POSS	186
7.3.2. Síntesis de los sustratos de D-manosa y D-galactosa para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino	189
7.3.3. Síntesis de derivados de POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino	212
7.3.4. Síntesis de neoglicoconjugados multiméricos basados en POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino	221
7.3.5. Desprotección de los glico-POSS protegidos con grupo acetales	224

1. Introducción

La superficie de todas las células de los mamíferos está recubierta por una gran diversidad de carbohidratos unidos a proteínas y lípidos integrados en la membrana celular.¹ Estos glicoconjugados forman una primera línea de interacción con el medio extracelular a través de su reconocimiento por parte de proteínas que unen carbohidratos, las lectinas, presentes en las células de mamíferos, en virus, bacterias y constituyendo toxinas bacterianas.² De forma general, las lectinas se definen como todas las proteínas que unen carbohidratos, de origen no inmune y desprovistas de actividad enzimática.³ Las interacciones de estas proteínas con los carbohidratos median muchos procesos biológicos que son esenciales para la función fisiológica normal del organismo: el reconocimiento célula-célula, la regulación del crecimiento y de la diferenciación celular, la regulación de la respuesta inmune, la iniciación de la respuesta inflamatoria y también aquellos que están relacionados con la iniciación o desarrollo de enfermedades, como por ejemplo la invasión y colonización por patógenos y la metástasis en el cáncer⁴ (Figura 1).⁵ La habilidad de controlar estas acciones con pequeñas moléculas que las inhiban o potencien selectivamente ofrece un enorme potencial para el estudio de la biología de los glicoconjugados y para el desarrollo de nuevos fármacos.

¹ a) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, 3, 97. b) Varki, A.; Cummings, R.; Esko, J.; Freeze, H.; Hart, G.; Marth, J. (Eds.), *Essentials of Glycobiology*. **1999**. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.

² a) Dove, A. *Nat. Biotechnol.* **2001**, 19, 913; b) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397; c) Kiessling, L. L.; Cairo, C. W. *Nat. Biotechnol.* **2002**, 20, 234; d) Tirrell, D. A. *Nature* **2004**, 430, 837; e) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.

³ a) Saron, N.; Lis, H. *Science* **1972**, 177, 949. b) Sharon, N.; Lis, H. *Glycobiology* **2004**, 14, 53R. c) Ambrosi, M.; Cameron, N. R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1593. d) Sharon, N. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 2753.

⁴ a) Sharon, N. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, 1760, 527. b) Haltiwanger, R. S.; Lowe, J. B. *Annu. Rev. Biochem.* **2004**, 73, 491. c) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, 291, 2357. d) Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637.

⁵ Sharon, N.; Lis, H. *Sci. Am.* **1993**, 268, 82.

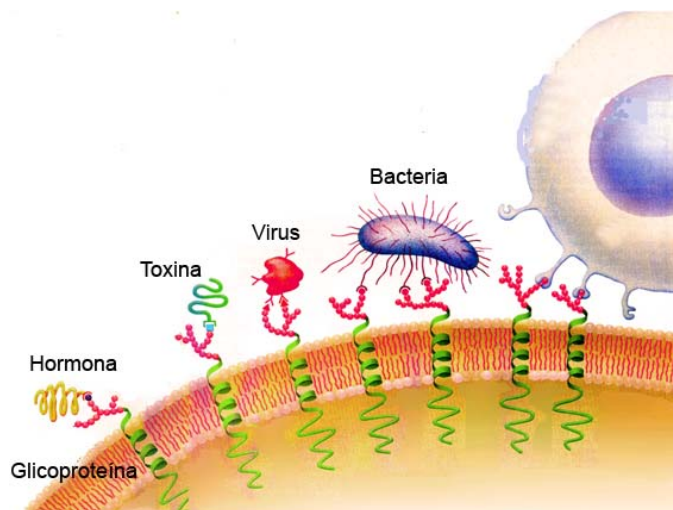


Figura 1. Interacción de los carbohidratos de la superficie celular con diferentes dianas biológicas.

1.1. La interacción multivalente

Una interacción multivalente es aquella en la que se produce la unión simultánea de múltiples epítopos de una misma entidad (molécula, superficie) con diversos lugares de unión de otra entidad y es la responsable de un incremento de la interacción que se produce entre ambas.⁶ La interacción entre una unidad de proteína y un ligando monosacárido específico es muy débil en general, con constantes de asociación inferiores a 10^3 M^{-1} y una limitada especificidad y selectividad.⁷ Un control efectivo *in vivo* de las funciones mediadas por la interacción carbohidrato-proteína requiere una afinidad significativamente mayor además de una alta especificidad. La naturaleza ha resuelto este problema mediante el empleo de la multivalencia.⁸ En la interacción multivalente, tanto el ligando sacarídico como el receptor proteico se presentan en forma de múltiples copias. En el caso de los carbohidratos esto se consigue situando las copias sobre un armazón molecular glicoproteico (unión covalente) o mediante agrupaciones de glicolípidos (unión no covalente) situadas en la superficie celular. En el caso de las lectinas, éstas se presentan en la superficie de la célula bien en forma multimérica (unión no covalente), bien presentando múltiples lugares de unión en cada unidad de proteína o mediante una combinación de ambas. Cuando dos superficies

⁶ a) Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2755. b) Huskens, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, 10, 537. c) Whitty, A. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 435.

⁷ a) Mann, D.A.; Kanai, M.; Maly, D. J.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10575. b) Dam, T. K.; Roy, R.; Page, D.; Brewer, C. F. *Biochemistry* **2002**, 41, 1359.

⁸ Kiessling, L.L.; Pohl, N.L. *Chem. Biol.* **1996**, 3, 71.

celulares se unen, las interacciones se refuerzan dando lugar a una alta afinidad, mucho mayor que la correspondiente al ligando monovalente. Este fenómeno, descrito por Lee y colaboradores en 1995, es conocido en el caso de los carbohidratos como efecto “glicoclúster” (que se puede traducir literalmente como “glicorracimo”).⁹ Según estos autores, el efecto glicoclúster consiste en la “mejora de la afinidad de unión exhibida por un ligando multivalente superior a la esperada por el aumento de concentración resultante de esa multivalencia”. Otro aspecto importante de la multivalencia es el incremento de la selectividad de esa unión específica. Lee y colaboradores sintetizaron glicoclústeres que contenían uno, dos o tres residuos de galactosa o lactosa (Figura 2) por molécula. Con estas estructuras realizaron ensayos de hemaglutinación con lectinas hepáticas y observaron un aumento exponencial de la afinidad, a medida que aumentaba linealmente (de uno, a dos y a tres) el número de carbohidratos por molécula.¹⁰

⁹ a) Lee, Y. C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321. b) Lundquist, J. L.; Toone, E. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 555.

¹⁰ Conolly, D. T.; Townsed, R. R.; Kawaguchi, K.; Bell, W. R.; Lee, Y. C. *J. Biol. Chem.*, **1985**, 257, 939.

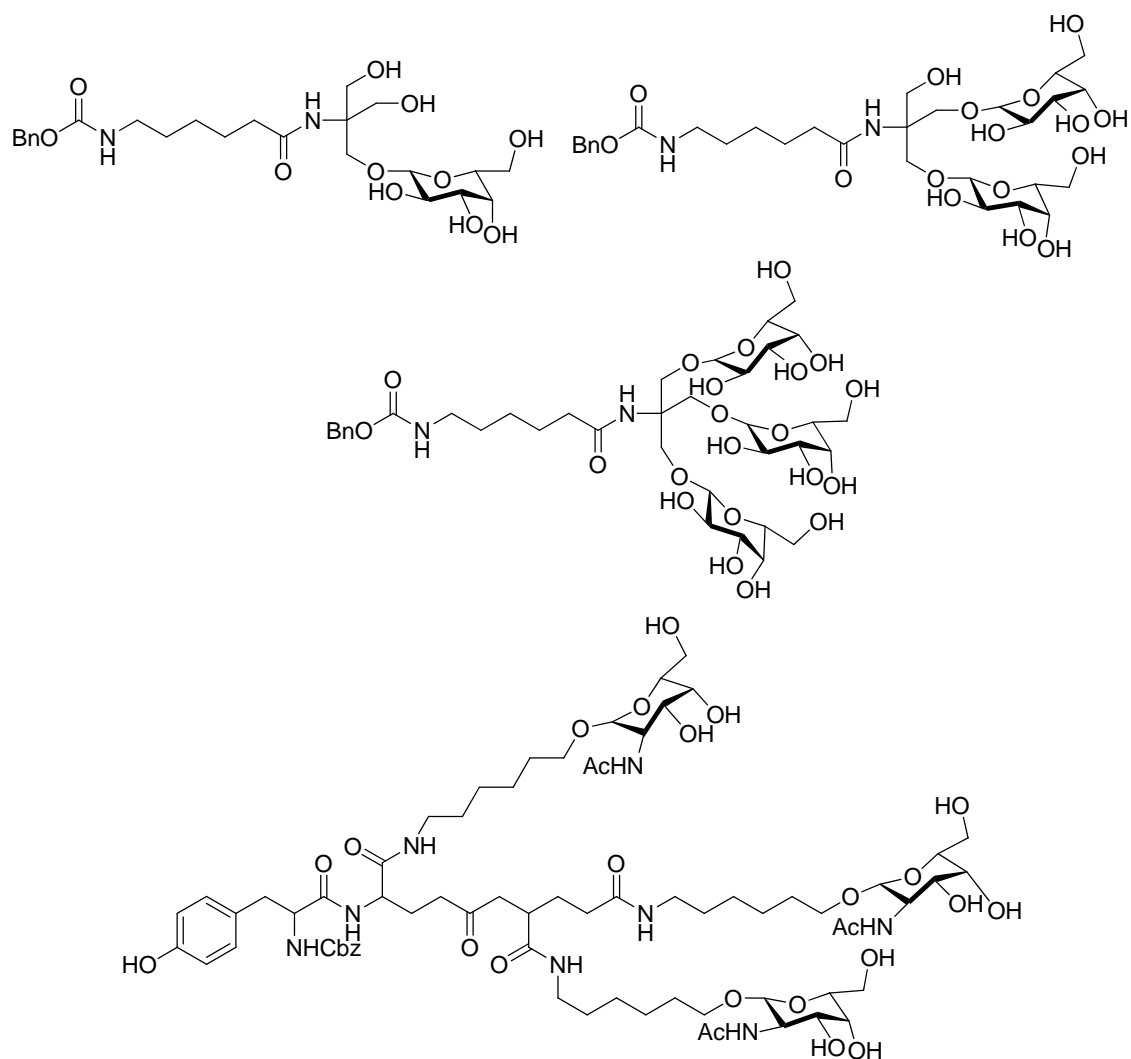


Figura 2

Este incremento en la afinidad de la unión es debido a diversos mecanismos, pero cabe resaltar tres principalmente:

1) *Efecto quelato*

Se produce en aquellas proteínas o en agregados multiméricos de éstas donde es posible la unión simultánea de más de un ligando de un mismo sistema multivalente. Después de la unión del primer ligando, la unión de un segundo debería ser más sencilla debido a que los costes entrópicos traslacionales y rotacionales ya han sido cubiertos en la primera unión (Figura 3a). El efecto quelato también puede ocurrir con dos ligandos que no sean idénticos en dos lugares de unión diferentes. Algunos de los efectos de multivalencia más significativos han sido atribuidos a este efecto, especialmente en la inhibición de toxinas AB₅ y otras lectinas con más de un lugar de

unión, como el receptor de asialoglicoproteínas de hígado humano descrito por Lee¹¹ o la aglutinina del germen de trigo (WGA).¹²

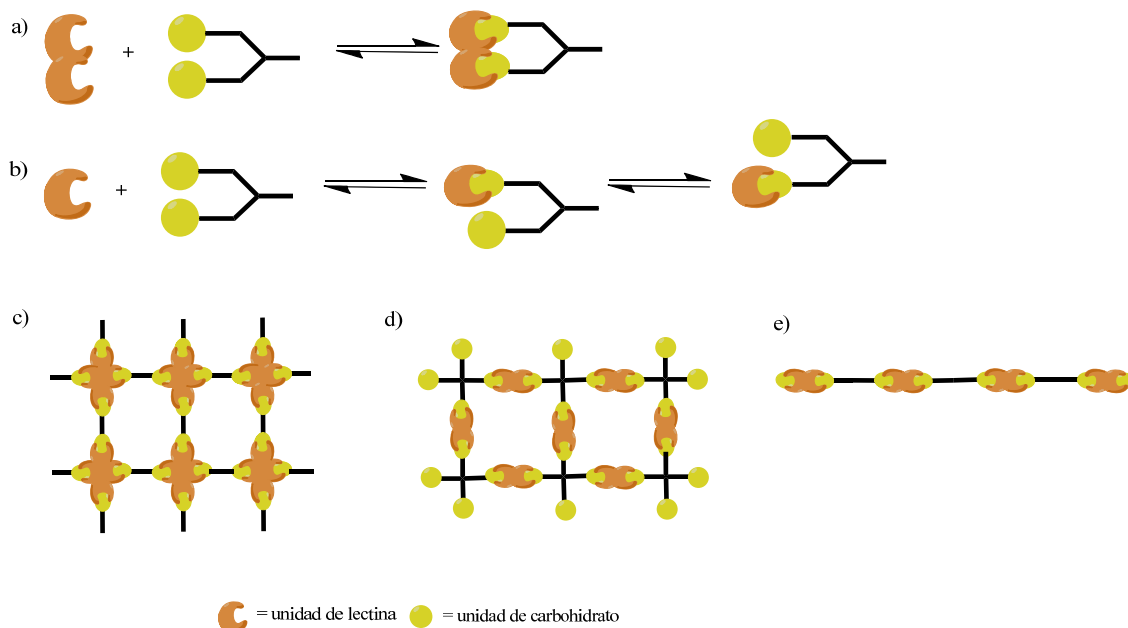


Figura 3. Mecanismos del efecto glicoclúster. a) Efecto quelato. b) Efecto de reasociación estadística. c) Formación de agregados: una lectina tetravalente complejada con un carbohidrato bivalente. d) Formación de agregados: una lectina bivalente complejada con un carbohidrato tetravalente. e) Formación de agregados: una lectina bivalente complejada con un ligando bivalente.

2) Efecto de reasociación estadística

En los casos en los que la longitud entre las unidades de carbohidrato es demasiado corta para permitir el efecto quelato o donde la proteína posee un único lugar de unión, el incremento en la afinidad se debe fundamentalmente al efecto de reasociación estadística¹³ (Figura 3b). La constante cinética de disociación de un carbohidrato multivalente es mucho más lenta en comparación con un ligando monovalente, debido a la proximidad entre los ligandos, uno de los carbohidratos puede ocupar un lugar de unión después de que otro lo abandone, resultando en un incremento neto en la afinidad.¹⁴

¹¹ Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Glycoconj. J.* **2000**, *17*, 543.

¹² Maierhofer, C.; Rohmer, K.; Wittmann, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7661.

¹³ a) Kiessling, L. L.; Gestwicki, J. E.; Strong, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348. b) Gestwicki, J. E.; Cairo, C. W.; Strong, L. E.; Oetjen, K. A.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14922. c) Wolfenden, M. L.; Cloninger, M. J. *Bioconj. Chem.* **2006**, *17*, 958. d) Muñoz, E. M.; Correa, J.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17765.

¹⁴ Pieters, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2013.

3) Entrecruzamiento (“cross-linking”)

Este efecto se produce en aquellas lectinas que tienen dos o más lugares de unión. Se forman agregados ordenados, con una repetición homogénea lectina-carbohidrato-lectina (Figura 3c-e) y un espaciado regular que le confiere una alta estabilidad termodinámica a este entramado.¹⁵ Se sabe que el proceso de entrecruzamiento ocurre en muchos casos de multivalencia, pero no está tan claro en qué medida el aumento de la afinidad se debe a este proceso y si se puede diferenciar de la reasociación estadística.¹⁴ Otros efectos no quelato que pueden participar en el fenómeno de multivalencia son la estabilización estérica¹⁶ y la presencia de un lugar de unión secundario que favorezca la unión.¹⁷

Los efectos no quelato suelen provocar un aumento más pequeño de la afinidad que en aquellos casos donde el mecanismo quelato es operativo, donde se producen aumentos exponenciales de la afinidad. Sin embargo, cuando los ligandos multivalentes son grandes y contienen muchas (sub)unidades de carbohidratos, los efectos no quelato contribuyen de manera muy importante al aumento de la afinidad. Esto ocurre de manera significativa por ejemplo en los casos de dendrímeros de poli(amidoamina) (PANAM) y también en sistemas derivados de mucina lineal en la unión de lectinas. El mecanismo en este último caso ha sido llamado mecanismo interno de difusión o también “bind and slide”, que también es operativo en la unión de proteínas al ADN.¹⁸

1.2. Neoglicoconjugados multivalentes

Los neoglicoconjugados son análogos sintéticos de los correspondientes glicoconjugados naturales (glicolípidos y glicoproteínas) que mimetizan el comportamiento de éstos. A los compuestos sacarídicos sintéticos que presentan un efecto multivalente se les denominan generalmente neoglicoconjugados multivalentes.¹⁹

Los neoglicoconjugados multivalentes intentan mimetizar las estructuras complejas que están involucradas en el proceso de reconocimiento celular, así como el resto de procesos biológicos que median los carbohidratos. En todos los casos, los ejemplos

¹⁵ a) Brewer, C. F.; Miceli, M. C.; Baum, L. G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2002**, *12*, 616. b) Rabinovich, G. A.; Toscano, M. A.; Jackson, S. S.; Vasta, G. R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2007**, *17*, 513.

¹⁶ Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179.

¹⁷ Howorka, S.; Nam, J.; Bayley, H.; Kahne, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 842.

¹⁸ Damand, T. K.; Brewer, C. F. *Biochemistry* **2008**, *47*, 8470.

¹⁹ a) Narayanaswamy J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3463. b) Chambre, Y. M.; Roy, R. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165.

naturales se simplifican por diseños más sencillos que incluyen: un armazón molecular, un epítipo de carbohidrato que sirve como ligando y un espaciador que une el ligando con el armazón molecular. Estos compuestos presentan una serie de ventajas frente a los correspondientes productos naturales. Principalmente son mucho más fáciles de sintetizar que las estructuras naturales, se puede variar de forma sencilla la simetría del armazón molecular, la longitud y propiedades del espaciador, así como su tamaño y el número de epítopos sacarídicos (la “valencia”). Se pueden hacer híbridos de fragmentos naturales con otros sintéticos. Permiten añadir grupos funcionales diferentes a los presentes en medios biológicos, farmacóforos y otros fragmentos que ayuden a dirigir el compuesto hasta el tejido diana. Sin embargo, escoger el armazón molecular y el espaciador correcto es crucial para el éxito en la síntesis de neoglicoconjugados como ligandos de alta afinidad por la proteína diana. Esto es debido a que estos elementos estructurales determinan el tamaño, la disposición tridimensional y la valencia funcional del neoglicoconjugado.²⁰

En el diseño de estos neoglicoconjugados hay que tener en cuenta, además de la multivalencia expuesta anteriormente, otra serie de consideraciones importantes. En primer lugar, la existencia en las lectinas de un posible sitio de unión secundario que no suele ser para un carbohidrato. Muy a menudo, estos receptores suelen presentar interacciones hidrofóbicas vecinas al sitio de unión del carbohidrato. Por tanto, si se quiere mejorar la afinidad, la naturaleza del aglicón del carbohidrato suele ser crítica.

Normalmente existe un alto grado de flexibilidad en la interacción entre la lectina y un ligando sacarídico grande. Teniendo en cuenta esta flexibilidad, generalmente los conectores grandes y flexibles en los ligandos multivalentes funcionan mejor que los cortos y rígidos. De la misma forma, los compuestos con armazones moleculares más flexibles suelen presentar afinidades mejores que los pequeños y rígidos.²¹

El tipo de enlace glicosídico entre la unidad de carbohidrato y el armazón molecular es otro elemento importante a considerar. La unión natural, el enlace *O*-glicosídico, es fácilmente hidrolizable mediante mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. Sin embargo, sustituir este enlace por uniones S- o C-glicosídicas más estables puede ofrecer una importante ventaja en algunas aplicaciones.²²

²⁰ Linthorst, T. K. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 218, 201

²¹ Bezouska, K. *Rev. Mol. Biotec.* **2002**, 90, 269.

²² Lahmann, M. *Top. Curr. Chem.* **2009**, 288, 17.

Se ha sintetizado una gran variedad de neoglicoconjugados multivalentes.¹⁷⁻¹⁹ En la Figura 4 se presentan de forma esquemática las estructuras más utilizadas.

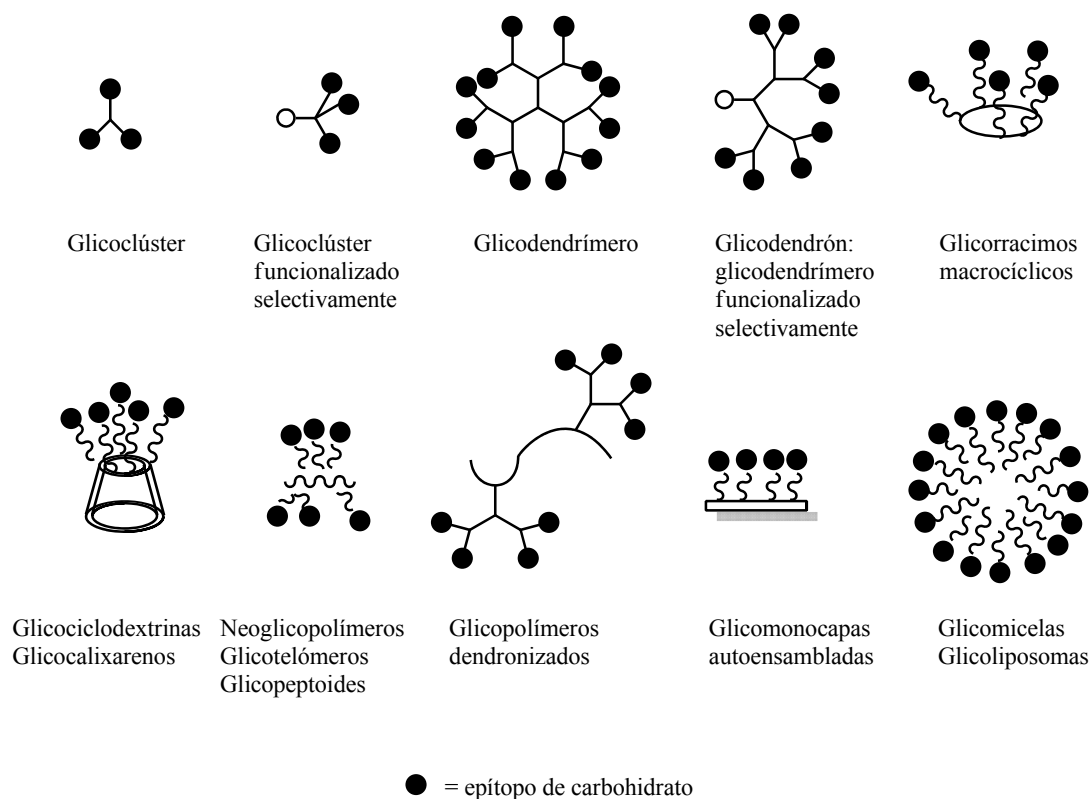


Figura 4. Estructuras más comunes para la formación de neoglicoconjugados multivalentes.

Los sistemas multivalentes más comunes son compuestos orgánicos pequeños de baja valencia basados en armazones moleculares con estructura de polifenol o de polialcanol como las ciclodextrinas,²³ los ciclotriveratilenos (CTV)²⁴ y los calixarenos.²⁵ En cuanto a los sistemas dendríticos,²⁶ pueden ser sistemas pequeños como por ejemplo los basados en polilisinas,²⁷ o significativamente mayores como la estructura PANAM (poli(amidoamina))²⁸ que puede llegar a presentar 128 residuos sacarídicos. Los sistemas poliméricos lineales²⁹ también son estructuras útiles y han sido sintetizados

²³ a) Benito, J. M.; Gomez-Garcia, M.; Ortiz-Mellet, C.; Baussanne, I.; Defaye, J.; Garcia Fernandez, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10355.

²⁴ van Ameijde, J.; Liskamp, R. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2661.

²⁵ Arosio, D.; Fontanella, M.; Baldini, L.; Mauri, L.; Bernardi, A.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3660.

²⁶ a) Imberty, A.; Chabre, Y.M.; Roy, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7490. b) Chambre, Y. M.; Roy, R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1237. c) Astruc, D.; Boisselier, E.; Ornelas, C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857. d) Fernandez-Megia, E.; Correa, J.; Rodriguez-Meizoso, I.; Riguera, R. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 2113.

²⁷ Roy, R. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, **2003**, *15*, 291.

²⁸ Woller, E. K.; Walter, E. D.; Morgan, J. R.; Singel, D. J.; Cloninger, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8820.

²⁹ Spain, G. S.; Gibson, M. I.; Cameron, N. R. *J. Polym. Sci. Part. A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2059.

usando diversos métodos de polimerización. Se han usado también estructuras inorgánicas que forman nanopartículas como el oro que une carbohidratos con un conector funcionalizado con un grupo tiol terminal.³⁰ Otro ejemplo de este tipo de neoglicoconjugados son los quantum dots, nanopartículas semiconductoras que exhiben una fuerte fluorescencia.³¹ Por otra parte, se han desarrollado quantum dots recubiertos de sílica,³² glicopartículas magnéticas,³³ “glicovirus”³⁴ y nanotubos de carbono³⁵ recubiertos de diversos tipos de carbohidratos. Recientemente se ha descrito la síntesis de neoglicoconjugados cuyo armazón molecular es un fullereno recubierto por diferentes tipos de carbohidratos,³⁶ incluyendo inhibidores de enzimas glicosilhidrolasas.³⁷ En la Figura 5 se representan estas últimas formas de neoglicoconjugados más recientes.

³⁰ a) Barrientos, A.G.; de la Fuente, J. M.; Rojas, T. C.; Fernandez, A.; Penades, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1909. b) Barrientos, A. G.; de la Fuente, J. M.; Jimenez, M.; Solis, D.; Cañada, F. J.; Martin-Lomas, M.; Penadés, S. *Carbohydr. Res.* **2009**, 344, 1474. c) Schofield, C. L.; Mukhopadhyay, B.; Hardy, S. M.; McDonnell, M. B.; Field R. A.; Russel, D. A. *Analyst* **2008**, 133, 626. d) Schofield, C. L.; Field, R. A.; Russel, D. A. *Anal. Chem.* **2007**, 79, 1356. e) Carvalho de Souza, A.; Vliegthart, J. F. G.; Kamerling, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2095. d) Aoyama, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 588.

³¹ a) de la Fuente, J. M.; Penades, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 387. b) Sun, X.-L.; Cui, W.; Haller, C.; Chaikof, E. L. *ChemBioChem* **2004**, 5, 1593. c) Wang, X.; Ramström, O.; Yan, M. *Adv. Mater.* **2010**, 22, 1946

³² Earhart, C.; Jana, N. R.; Erathodiyil, N.; Ying, J. Y. *Langmuir* **2008**, 24, 6215.

³³ Pera, N. P.; Kouki, A.; Haataja, S.; Branderhorst, H. M.; Liskamp, R. M. J.; Visser, G. M.; Finne, J.; Pieters, K. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2425.

³⁴ Kaltgrad, E.; O'Reilly, M. K.; Liao, L.; Han, S.; Paulson, J. C.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4578.

³⁵ a) Gu, L.; Luo, P. G.; Wang, H.; Meziani, M. J.; Lin, Y.; Veca, L.M.; Cao, L.; Lu, F.; Wang, X.; Quinn, R. A.; Wang, W.; Zhang, P.; Lacher, S.; Sun, Y.-P. *Biomacromolecules* **2008**, 9, 2408. b) Wu, P.; Chen, X.; Hu, N.; Chong, U.; Blixt, T. O.; Zettl, A.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5022. c) Luo, P. G.; Wang, H.; Gu, L.; Lu, F.; Lin, Y.; Christensen, K. A. *ACS nano*. **2009**, 3, 3909.

³⁶ a) Nierengarten, J.-F.; Iehl, J.; Oerthel, V.; Holler, M.; Illescas, B. M.; Muñoz, A.; Martín, N.; Rojo, J.; Sánchez-Navarro, M.; Cecioni, S.; Vidal, S.; Buffet, K.; Durka M.; Vincent, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3860. b) Isobe, H.; Cho, K.; Solin, N.; Werz, d. B.; Seeberger, P. H.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4611 c) Kato, H.; Böttcher, C.; Hirsch, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2659.

³⁷ Compain, P.; Decroocq, C.; Iehl, J.; Holler, M.; Hazeldard, D.; Barragán, T. N.; Ortiz-Mellet, C.; Nierengarten, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5753.

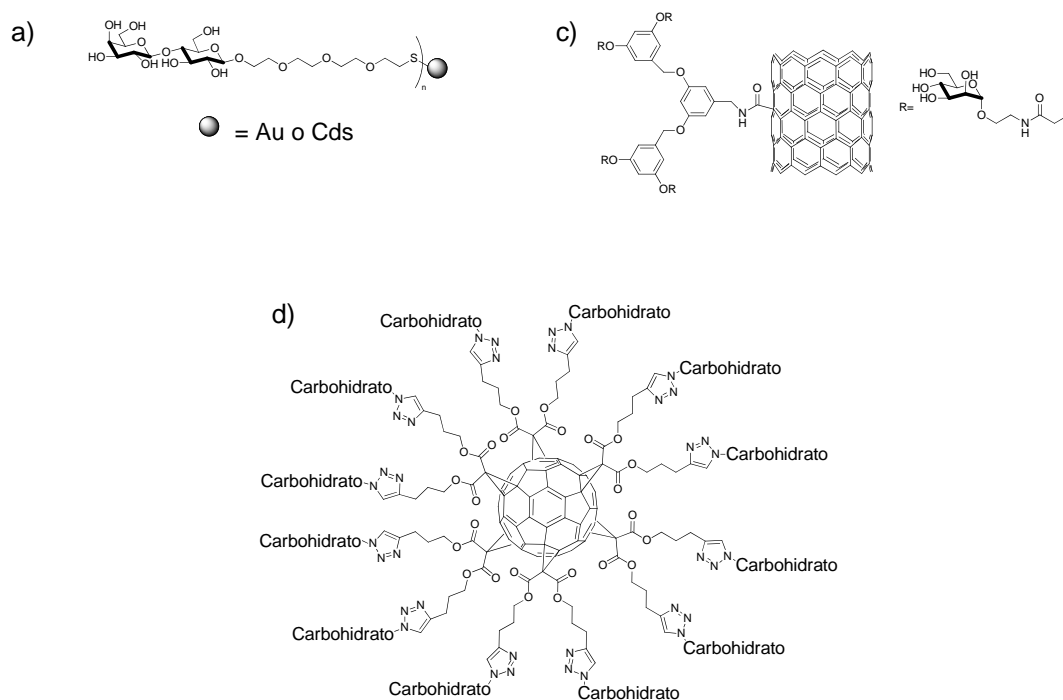


Figura 5. Neoglicoconjugados más recientes. a) Nanopartículas de oro y quantum dots recubiertos de sílica. c) Nanotubos de carbono. d) Fullerenos.

1.3. Silsesquioxanos Oligoméricos Poliédricos (POSS)

Los silsesquioxanos³⁸ son estructuras con fórmula empírica $(\text{RSiO}_{3/2})_n$ donde R puede ser hidrógeno o un resto orgánico (Figura 6).³⁹ Por su composición química se pueden considerar como intermedios entre la sílica $(\text{SiO}_2)_n$ y las siliconas $(\text{R}_2\text{SiO})_n$. Los silsesquioxanos pueden presentar una estructura desordenada, en escalera, en forma de jaula o en forma de jaula parcial.⁴⁰ En los últimos años, los silsesquioxanos con estructura de jaula están cobrando una importancia creciente. Aunque son más conocidos como silsesquioxanos oligoméricos poliédricos (POSS), también reciben el nombre de esferosiloxanos porque su estructura poliédrica les confiere una forma esferoidal.⁴¹

³⁸ a) Codes, D. B.; Lickiss, P. D.; Rataboul, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2081. b) Lickiss, P. D.; Rataboul, F. *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, *57*, 1.

³⁹ Baney, H. B.; Itoh, M.; Sakakibara, A.; Suzuki T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1409.

⁴⁰ Voronkov, M. G.; Lavrentyev, V. I. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *102*, 199.

⁴¹ Lorenz, V.; Edelman, F. T. *Adv. Organomet. Chem.* **2005**, 101.

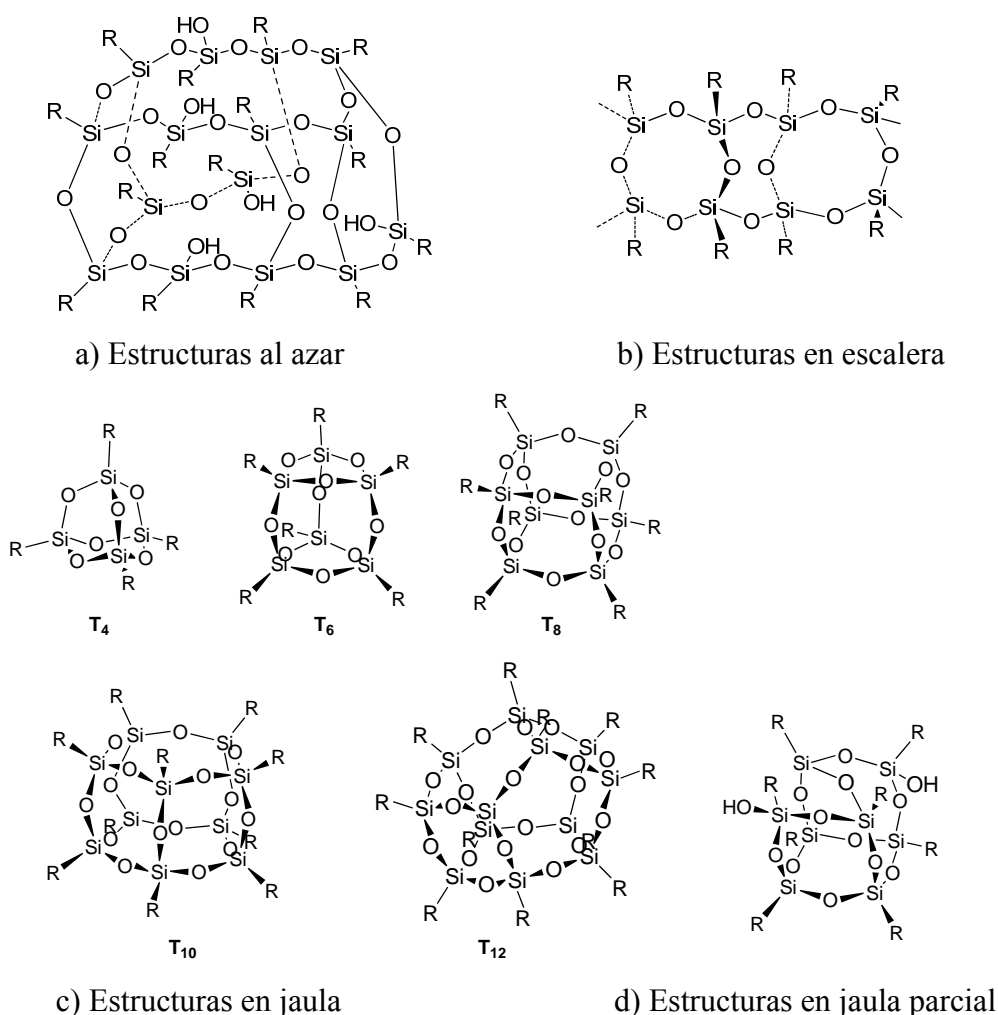


Figura 6. Principales estructuras de los silsesquioxanos.

Los POSS son verdaderos híbridos organico-inorgánicos ya que contienen un núcleo inorgánico (-Si-O-Si-) térmicamente estable que suele estar cubierto externamente por sustituyentes orgánicos. Estos compuestos tienen una forma y tamaño bien definidos en el rango de 1 a 3 nm de diámetro. En cuanto a las estructuras en jaula, se pueden clasificar por el número de átomos de silicio: 4, 6, 8, 10 ó 12 dando lugar a POSS T₄, T₆, T₈, T₁₀, T₁₂, respectivamente, aunque la más común es la estructura POSS T₈ (Figura 6). Existen estudios mecanocuánticos en los que se ha calculado que la estabilidad de los POSS aumenta a medida que aumenta el número de átomos de silicio en su estructura (Tabla 1).⁴² Esta predicción teórica se ha visto confirmada experimentalmente en estudios muy recientes en los que se ha demostrado que las estructuras T₈ se pueden

⁴² a) Early, C. W. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 8693. b) Xiang, K-X.; Pandey, R.; Pernisz, U. C.; Freeman, C. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 8704.

transformar mayoritariamente en las estructuras T_{10} y T_{12} por tratamiento con cantidades catalíticas de fluoruro de *n*-tetrabutilamonio.⁴³

Tabla 1. Energía calculada para las jaulas $[\text{HSiO}_{1.5}]_n$

Compuesto	Energía Total ^[a]	Energía relativa ^[b]
$\text{H}_4\text{Si}_4\text{O}_6$	-1607.762	0.0
$\text{H}_6\text{Si}_6\text{O}_9$	-2411.716	-7.56
$\text{H}_8\text{Si}_8\text{O}_{12}$	-3215.652	-10.00
$\text{H}_{10}\text{Si}_{10}\text{O}_{15}$	-4019.571	-10.34
$\text{H}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{18}$	-4823.489	-10.53

^[a] Energías totales (en unidades atómicas) calculadas a nivel HF 6-31G (ref. 42a).

^[b] Energías totales (en kcal/mol) divididas por el número de átomos de silicio, relativas a $\text{H}_4\text{Si}_4\text{O}_6$.

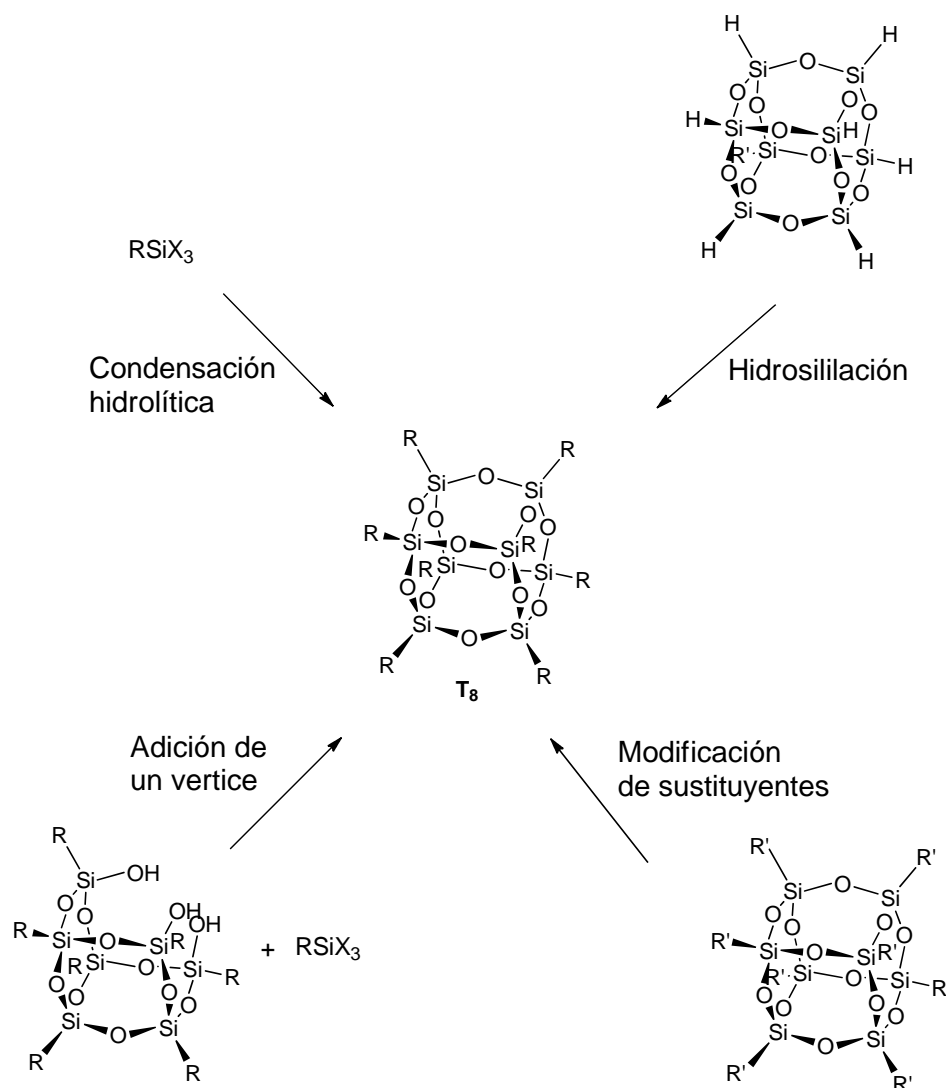
De manera general los silsesquioxanos son estables en medio ácido o neutro e inestables en medio básico. Marsmann y col.⁴⁴ han estudiado la influencia de ciertas bases o nucleófilos en la reestructuración de la estructura T_8 en jaulas de un tamaño mayor, T_{10} y T_{12} . En compuestos del tipo 3-X-propil-(octasilsesquioxanos) ($X = \text{H}, \text{I}, \text{C}_6\text{F}_5, \text{Br}, \text{Cl}, \text{NCS}$), estos autores comprobaron que el proceso de reestructuración dependía de tres factores fundamentales. El primero era la naturaleza del silsesquioxano, observando una mayor reestructuración en aquellos compuestos que presentaban una mayor electronegatividad ($\text{H} < \text{I} < \text{C}_6\text{F}_5 < \text{Br} < \text{Cl} < \text{SCN}$). El segundo factor era la naturaleza de la base empleada siendo el orden de reactividad de mayor a menor de las usadas el siguiente: $\text{K}_2\text{CO}_3 > \text{NaOH} (1.5 \text{ mM}) > \text{NaCN} > \text{NaOAc} > \text{NaOH} (0.15 \text{ mM}) > \text{Na}_2\text{SO}_3$. Este proceso es reversible y la distribución relativa de jaulas de distinto tamaño en el equilibrio depende fundamentalmente de la estructura del sustituyente orgánico del silsesquioxano.

⁴³ Ronchi, M.; Sulaimanb, S.; Boston, N.R.; Laine, R.M. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, 24, 551.

⁴⁴ Rikowski, E.; Marsmann, H. C. *Polyhedron* **1997**, 16, 3357.

1.3.1. Preparación de POSS T₈

Los POSS más estudiados son los T₈ que presentan una amplia variedad de aplicaciones tecnológicas. La razón de la popularidad de los T₈ es debida a su fácil preparación, a que son fácilmente manejables y presentan propiedades muy útiles tales como una alta estabilidad térmica, alta simetría, son fáciles de modificar químicamente y presentan unas dimensiones nanométricas. Existen diferentes estrategias sintéticas para obtener este tipo de compuestos diferentemente funcionalizados (Esquema 1).



Esquema 1. Estrategias sintéticas para la preparación de POSS T₈.

1) Condensación hidrolítica

La estructura T_8 cúbica se forma espontáneamente por reacciones de condensación hidrolítica de trialcoxi- o triclorosilanos. Una de las primeras preparaciones de POSS T_8 data de 1965 cuando se describió la policondensación del triclorociclohexilsilano en una mezcla de acetona y agua.⁴⁵ En una primera etapa, el organotriclorosilano u organotrialcoxisilano es atacado por el agua para formar un organosilanotriol intermedio, que es generalmente inestable en estas condiciones y sufre autocondensación para dar lugar a otras especies de silsesquioxanos oligoméricos completa o parcialmente condensados (Esquema 2). Las cantidades relativas de cada uno de estos compuestos intermedios dependen de muchos factores tales como la naturaleza del grupo R, el pH del medio, la solubilidad del producto, el catalizador (ácido, base o nucleófilo), las cantidades iniciales de monómero y agua y de los otros disolventes empleados.⁴⁶ Se forma preferentemente la estructura cúbica frente a otras mayores como T_{10} o T_{12} debido a la menor solubilidad de los derivados T_8 y a la estabilidad del anillo Si_4O_4 . Por esta vía se han sintetizado algunos de los POSS más interesantes que permiten la obtención de nuevas estructuras T_8 por posterior funcionalización. Éste es el caso de T_8H_8 ,⁴⁷ T_8Ph_8 ,⁴⁸ $T_8[CH_2=CH_2]_8$,⁴⁹ $T_8[ONMe]_8$,⁵⁰ $T_8[OSiMe_2H]_8$,⁵¹ $T_8[OSiMe_2CH=CH_2]_8$,⁵² $T_8[(CH_2)_3NH_2]_8$ ⁵³ y $T_8[(CH_2)_3Cl]_8$.⁵⁴ Estas síntesis han sido mejoradas a lo largo de los años, con la introducción de nuevos catalizadores de la condensación, como el fluoruro de tetrabutilamonio.⁵⁵ Mediante condensación hidrolítica también se han sintetizado estructuras T_8 usando en la misma reacción dos organotrialcoxisilanos con distintos grupos funcionales para obtener estructuras T_8 con diferentes funcionalizaciones, pero sin demasiado éxito debido a los problemas derivados de la separación de la mezcla de productos resultantes. Este

⁴⁵ Brown, J. F.; Vogt, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4313.

⁴⁶ Li, G.; Wang, L.; Ni H.; Pittman, C. U. *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2001**, 11, 123.

⁴⁷ Liu, Y.; Zheng, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, 44, 1168.

⁴⁸ Krishnan, P. S. g.; He, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, 43, 2483

⁴⁹ Xu, H.; Yang, B.; Gao, X.; Li, C.; Gaung, S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, 101, 3730.

⁵⁰ Choi, J.; Yee, A. F.; Lainte, R. M. *Macromolecules* **2003**, 36, 5666.

⁵¹ Holzinger, D.; Kickelbick, G. *J. Polym. Sci. A* **2002**, 40, 3858.

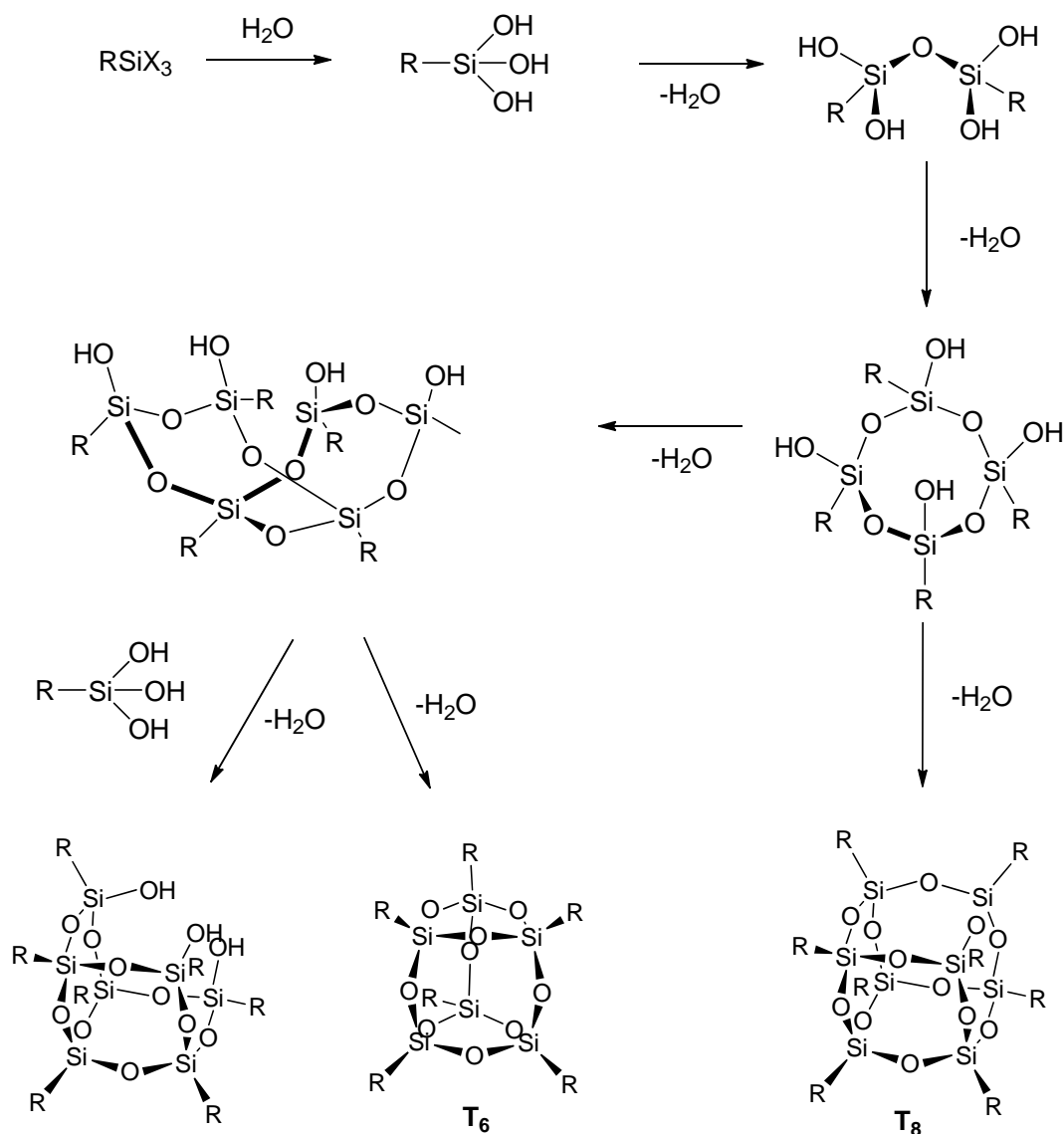
⁵² Yuchs, S. E.; Carrado, K. A. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 261.

⁵³ a) Zhang, Z.; Liang, G.; Lu, T. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 103, 2608. b) Zhang, Z.; Liang, G.; Ren, P.; Wang, J. *Polym. Compos.* **2008**, 29, 77. c) Gao, J.; Zhang, X.; Wang, S.; Run, M. *Chemical Journal on Internet* **2005**, 7, 48. d) Seckin, T.; Köytepe, S.; Adlygüzel, H. I. *Mater. Chem. Phys.* **2008**, 112, 1040.

⁵⁴ Marciniak, b.; Dutkiewicz, H.; Maciejewski, H.; Kubicki, M. *Organometallics* **2008**, 27, 793.

⁵⁵ Bassindale, A. R.; Liu, Z.; MacKinnon, I. A.; Taylor, P. G.; Yang, y.; Light, M. E.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2003**, 2945.

problema se ve agravado por la presencia, a su vez, de diferentes regioisómeros en los derivados heterosustituídos.

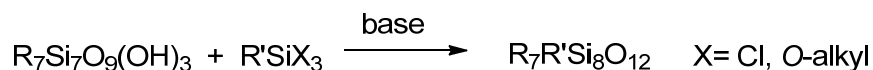


Esquema 2. Preparación de POSS mediante condensación hidrolítica de organosilanos trifuncionalizados.

Sin embargo, solo una parte minoritaria de los compuestos T_8 han sido preparados por esta vía debido a los problemas que plantea: largos tiempos de reacción, bajos rendimientos, difícil separación de la mezcla de productos y dificultad para la preparación de compuestos con más de un sustituyente. De ahí que se desarrollasen otras estrategias para la obtención de nuevos POSS T_8 con diferentes funcionalizaciones.

2) Adición de un vértice (“corner capping”)

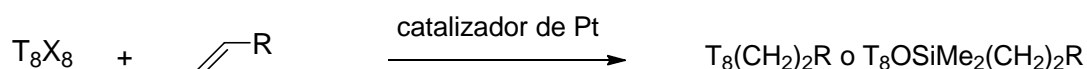
El proceso general corresponde a la reacción:



donde un silsesquioxano parcialmente condensado (obtenido por hidrólisis parcial del correspondiente POSS T₈) reacciona con un tricloro- o trialcoxisilano, a menudo en presencia de una base como Et₃N o hidróxido de tetralquilamonio. Esta alternativa es interesante en modelos para catalizadores y otros materiales.⁵⁶ Además, permite la preparación de derivados POSS T₈ monofuncionalizados. Una de las ventajas del uso de este tipo de compuestos T₈R₇R' es que con un grupo R suficientemente voluminoso la reactividad del grupo R' puede verse reducida por lo que los compuestos resultantes son más estables y manipulables que los correspondientes T₈R'₈. Esto ocurre con la preparación de T₈R₇(CH₂)₃NH₂ (R= *i*-Bu, *c*-C₅H₉ o grupo fenilo)⁵⁷, porque el derivado T₈[(CH₂)₃NH₂]₈ es solo estable en disolución metanólica a -20 °C.⁵⁸

3) Hidrosililación

Este método es muy utilizado para la preparación de derivados de POSS.⁵⁹ La reacción está catalizada por platino y permite la adición de Si-H a un compuesto insaturado, como un alqueno o un alquino. La reacción se puede resumir en:



donde T₈X₈ suele ser T₈H₈ o T₈(OSiMe₂H)₈. Los rendimientos suelen ser elevados especialmente en el caso de los alquenos simples. Presenta sin embargo el

⁵⁶ Feher, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7288.

⁵⁷ Wheeler, P. A.; Fu, B. X.; Lichtenhan, J. D.; Weitao, J.; Mathians, L. J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102*, 2856.

⁵⁸ Feher, F. J.; Wynham, K. D.; Soulivong, d.; Ngyuen, F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1491.

⁵⁹ a) Bassindale, A. R.; Gentle, T. E. *J. Mater. Chem.* **1993**, *3*, 1319. b) Said, M. A.; Roesky, H. W.; Rennekamp, C.; Andruh, M.; Schmidt, H.-G.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 661. c) Bassindale, A. R.; Gentle, T. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 391. d) Kim, K.-M.; Chujo, Y. *Polym. Bull.* **2001**, *46*, 15. e) Cheng, G.; Vautravers, N. R.; Morris, R. E.; Cole-Hamilton, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4662. f) Jaffres, P.-A.; Morris, R. E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 2767.

inconveniente de que se obtienen mezclas de regioisómeros, aunque es siempre mayoritario el isómero α (adición del Si al carbono olefínico menos sustituido).⁶⁰

4) Modificación de los grupos funcionales de POSS

Otras reacciones que han sido utilizadas para la modificación de grupos funcionales de POSS T₈ preformados son las siguientes: metátesis cruzada de olefinas (ver capítulo II);⁶¹ acoplamientos de Heck,⁶² Suzuki⁶³ o Sonogashira;⁶¹ reacciones de acilación⁶⁴ o de adición de Michael de aminas;⁶⁵ reacciones de sustitución aromática electrófila;⁶⁶ sustitución nucleófila de halógenos;⁶⁷ y adición radicalaria de tioles⁶⁸ o de R₂PH a olefinas (Esquema 3).⁶⁹

⁶⁰ Bolln, C.; Tsuchida, A.; Frey, H.; Mülhaupt, R. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 1475.

⁶¹ Roll, M. F.; Asuncion, M. Z.; Kampf, J.; Laine, R. M. *ACS Nano* **2008**, *2*, 320.

⁶² a) Brick, C. M.; Tamaki, R.; Kim, S. G.; Asuncion, M. Z.; Roll, M.; Nemoto, T.; Ouchi, Y.; Chujo, Y.; Laine, R. M. *Macromolecules* **2005**, *38*, 4655. b) Sellinger, A.; Tamaki, R.; Laine, R. M.; Ueno, K.; Tanabe, H.; Williams, E.; Jabbour, G. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3700. c) Lo, M. Y.; Zhen, C.; Lauters, M.; Jabbour, G. E.; Sellinger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5808. d) Lo, M. Y.; Ueno, K.; Tanabe, H.; Sellinger, A. *Chem. Rev.* **2006**, *6*, 157.

⁶³ Cheng, G.; Vautravers, N. R.; Morris, R. E.; Cole-Hamilton, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4662.

⁶⁴ a) Gravel, M. C.; Zhang, C.; Dinderman, M.; Laine, R. M. *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 329. b) Tanaka, K.; Kitamura, N.; Naka, K.; Chujo, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 6176. c) Kaneshiro, T. L.; Wang, X.; Lu, Z.-R. *Mol. Pharmaceutics* **2007**, *4*, 759. d) McCusker, C.; Carroll, J. B.; Rotello, V. M. *Chem. Commun.* **2005**, 996.

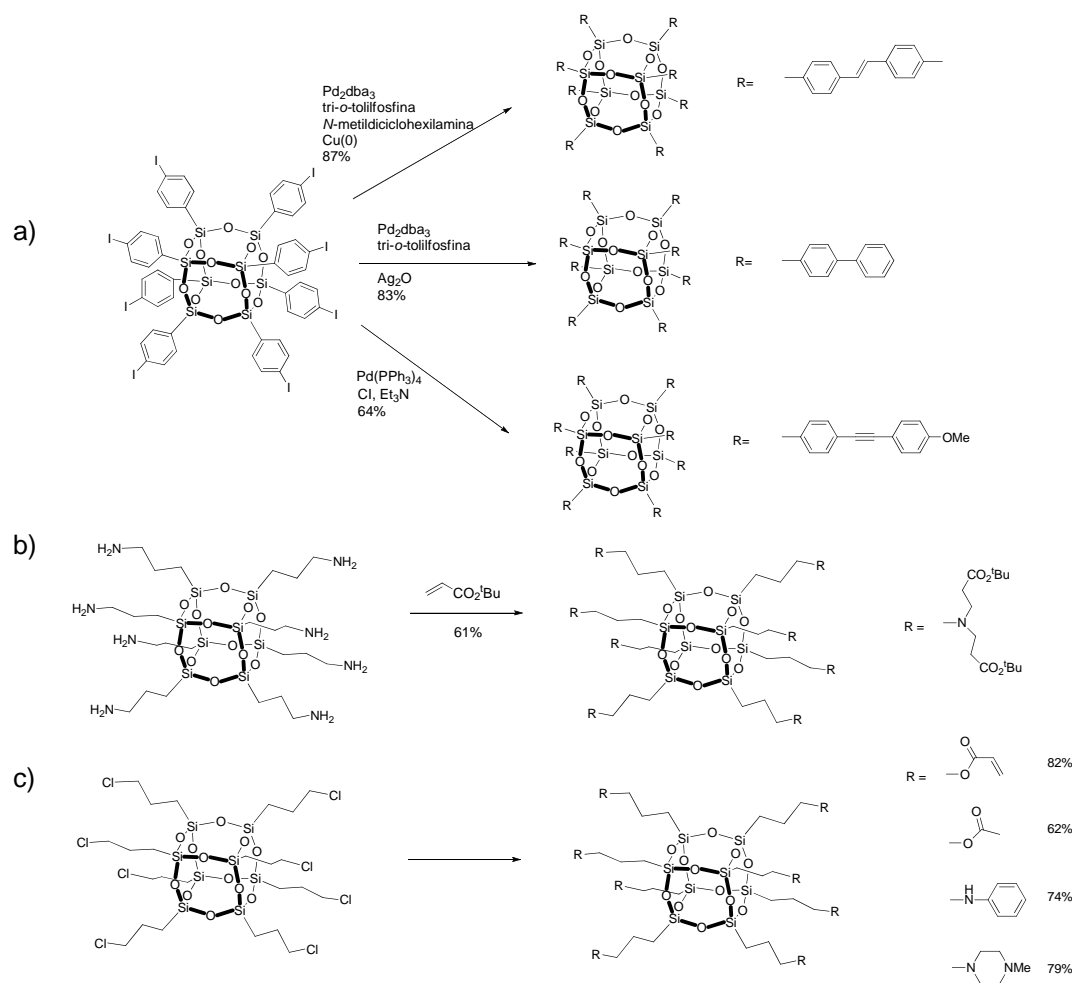
⁶⁵ Feher, F. J.; Wyndham, K. D.; Soulivong, D.; Nguyen, F. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1491.

⁶⁶ a) Olsson, K.; Gronwall, C. *Ark. Kemi* **1961**, *17*, 529. b) Tamaki, R.; Tanaka, Y.; Asuncion, M. Z.; Choi, J.; Laine, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12416. c) Kim, S. G.; Choi, J.; Tamaki, R.; Laine, R. M. *Polymer* **2005**, *46*, 4514. d) Takahashi, K.; Sulaiman, S.; Katzenstein, J. M.; Snoblen, S.; Laine, R. M. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 564. e) He, C.; Xiao, Y.; Huang, J.; Lin, T.; Mya, K. Y.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7792.

⁶⁷ a) Chojnowski, J.; Fortuniak, W.; Rosciszewski, P.; Werel, W.; Lukasiak, J.; Kamysz, W.; Halasa, R. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2006**, *16*, 219. b) Dias Filho, N. L.; Marangoni, F.; Costa, R. M. *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *313*, 34. c) Dias Filho, N. L.; Costa, R. M.; Schultz, M. S. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 2314.

⁶⁸ a) Koenig, H. J.; Marsmann, H. C.; Letzel, M. C. *Organosilicon Chem. V, [Sci. Contrib. Eur. Silicon Days], 1st* **2003**, 425. b) Gao, Y.; Eguchi, A.; Kakehi, K.; Lee, Y. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3457.

⁶⁹ a) Ropartz, L.; Foster, D. F.; Morris, R. E.; Slawin, A. M. Z.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1997. b) Ropartz, L.; Morris, R. E.; Foster, D. F.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 99. c) Ropartz, L.; Morris, R. E.; Schwarz, G. P.; Foster, D. F.; Cole-Hamilton, D. J. *Inorg. Chem. Commun.* **2000**, *3*, 714.



Esquema 3. Reacciones de modificación de grupos funcionales de POSS. a) Reacciones de Heck, Suzuki y Sonogashira.⁷⁰ b) Adición de Michael.⁷¹ c) Sustitución nucleófila de halógenos.⁷²

Un grupo inusual de POSS T₈ son aquellos en los que la jaula encapsula un átomo formando un complejo endoédrico. La cavidad central de la molécula no es muy grande pero sí lo suficiente como para albergar pequeñas especies monoatómicas durante la síntesis inicial de T₈ o en modificaciones postsintéticas. Los aniones fluoruro son las especies que se han introducido con más frecuencia. Empleando fluoruro de tetrabutilamonio en la reacción de condensación hidrolítica de trialcoxisilanos con sustituyentes vinílicos o arílicos, se han obtenido las especies endoédricas $[\text{NBu}_4][\text{F}@\text{T}_8-(\text{CH}=\text{CH}_2)_8]$, $[\text{NBu}_4][\text{F}@\text{T}_8-\text{Ph}_8]$ y $[\text{NBu}_4][\text{F}@\text{T}_8-(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{Me})_8]$.⁷³ También se han encapsulado átomos de hidrógeno formando un complejo endoédrico

⁷⁰ Roll, M. F.; Asuncion, M. Z.; Kampf, J.; Laine, R. M. *ACS Nano* **2008**, 2, 320.

⁷¹ Naka, K.; Fujita, M.; Tanaka, K.; Chujo, Y. *Langmuir* **2007**, 23, 9057.

⁷² Dutkiewicz, M.; Maciejewski, H.; Marciniec, B. *Synthesis* **2009**, 2019.

⁷³ a) Bassindale, A. R.; Pournay, M.; Taylor, P. G.; Hursthouse, M.; Light, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 3488. b) Bassindale, A. R.; Parker, D. J.; Pournay, M.; Taylor, P. G.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Organometallics* **2004**, 23, 4400. c) Asuncion M. Z.; Laine, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3723.

$\text{H}@\text{T}_8(\text{OSiMe}_3)_8$ por γ -irradiación de $\text{T}_8(\text{OSiMe}_3)_8$ en aire.⁷⁴ Se han llevado a cabo varios estudios de modelización de $(\text{RSiO}_{1.5})_8$ por diferentes grupos⁷⁵ en los que se ha encontrado que en el orbital HOMO están implicados los pares de electrones libres del átomo de oxígeno y se extiende sobre el borde del cubo. En estos estudios también se observó que al orbital LUMO contribuyen los átomos de silicio y oxígeno y los sustituyentes, es esférico y reside en el centro del cubo (Figura 7). Así, Bassindale y col. sugieren que la interacción del anión fluoruro con un LUMO más electrofílico (con sustituyentes vinilo o arilo sobre el silicio) aumenta la estabilidad de los POSS endoédricos.⁷³

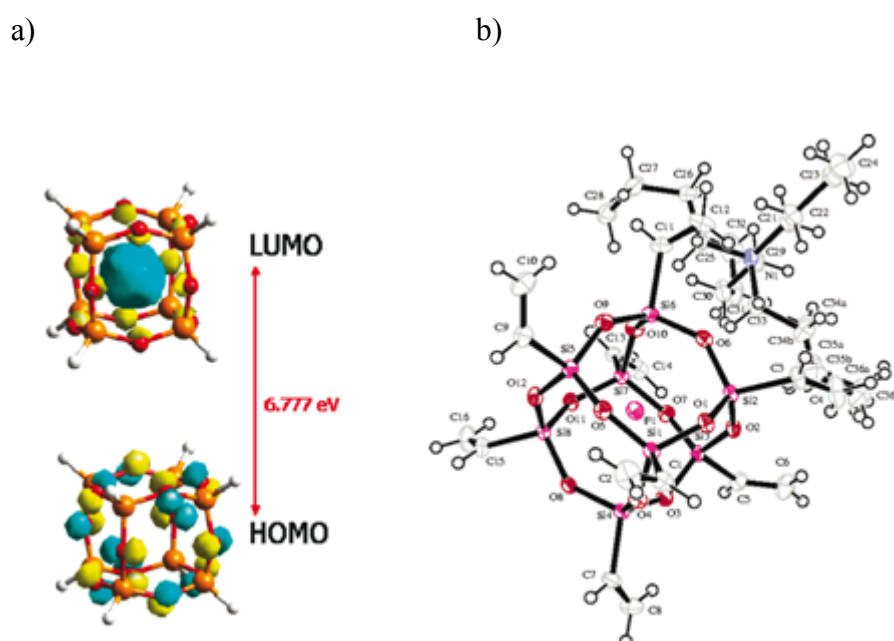


Figura 7. a) Orbitales HOMO y LUMO de $\text{H}_8\text{Si}_8\text{O}_7$ ^{73c} b) Estructura de rayos-X de $[\text{NBu}_4][\text{F}@\text{T}_8(\text{CH}=\text{CH}_2)_8]$.^{73c}

⁷⁴ Okaue, Y.; Isobe, T. *Kidoroui* **2003**, 42, 186.

⁷⁵ a) Ossadnik, C.; Veprek, S.; Marsmann, H. C.; Rikowski, E. *Monatsch. Chem.* **1999**, 130, 55. b) Schneider, K. S.; Zhang, Z.; Banaszak-Holl, M. M.; Orr, B. G.; Pernisz, U. C. *Phys. Rev. Lett.* **2000**, 85, 602. c) Azinovic, D.; Cai, J.; Eggs, C.; König, H.; Marsmann, H. C.; Veprek, S. *J. Lumin.* **2002**, 97, 40. d) Xiang, K.-H.; Pandey, R.; Pernisz, U. C.; Freeman, C. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 8704. e) Cheng, W.-D.; Xiang, K.-H.; Pandey, R.; Pernisz, U. C. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 6737. f) Lin, T.; He, C.; Xiao, Y. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 13788.

1.3.2. Preparación del derivado octavinil-POSS 1

La primera síntesis del derivado (octavinil)octasilsesquioxano **1** (Tabla 2) se debe a Andrianov y col.⁷⁶ mediante la hidrólisis de tricloro(vinil)silano en acetona con un rendimiento bajo (Tabla 2, entrada 1). Más tarde, usando como medio de hidrólisis etanol acuoso,⁷⁷ se consiguió mejorar el rendimiento hasta el 20% (Tabla 2, entrada 2). El trietoxi(vinil)silano también se ha utilizado como precursor aunque después de varios días de reacción el rendimiento es muy bajo⁷⁸ (Tabla 2, entrada 3). Bassindale y col.⁷⁹ llevaron a cabo la hidrólisis del trietoxi(vinil)silano en presencia de Bu₄NF, método usado con éxito para la síntesis de otros derivados como T₈Ph₈; pero en este caso solo se obtiene un 1% de rendimiento (Tabla 4, entrada 4), observándose la encapsulación de un átomo de flúor procedente del Bu₄NF en la estructura de la jaula.⁷³ Recientemente, Dare y col.⁸⁰ han descrito un método mejorado para la preparación de **1** mediante la reacción del tricloro(vinil)silano en MeOH en presencia de la resina ácida Amberlite IR-120 H⁺, obteniendo un 41% de rendimiento (Tabla 2, entrada 5). Mejores rendimientos se obtienen usando Me₄NOH como catalizador en la reacción⁸¹ (Tabla 2, entrada 6).

⁷⁶ Andrianov, K. A.; Petrovnina, N. M.; Vasiléva, T. V.; Shklover, V. E.; D'yachenko, B. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **1978**, *48*, 2442.

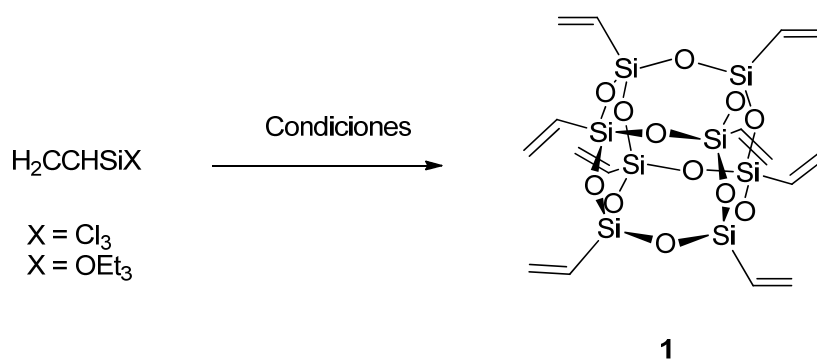
⁷⁷ Harrison, P. G.; Hall, C. *Main Group Met. Chem.* **1997**, 515.

⁷⁸ Bonhomme, C.; Toledano, P.; Maquet, J.; Livage, J.; Bonhomme-Courty, L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1617.

⁷⁹ Bassindale, A. R.; Liu, Z.; MacKinnon, I. A.; Taylor, P. G.; Yang, Y.; Light, M. E.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 2945.

⁸⁰ Dare, E. O.; Liu, L.-K.; Peng, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2006**, 3668.

⁸¹ Gao, J.-G.; Wang, S.-C.; Zhang, X.-J.; Run, M.-T. *Youjigui Cailiao* **2005**, *19*, 5.

Tabla 2. Preparación de POSS 1.

Entrada	Método de preparación	Rdto(%)	Ref.
1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3 + \text{H}_2\text{O}/\text{acetona}$, 4 días	6	76
2	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3 + \text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$	20	77
3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Si}(\text{OEt})_3 + \text{H}_2\text{O}$	<10	78
4	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Si}(\text{OEt})_3 + \text{H}_2\text{O}$, Bu_4NF	1	79
5	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3 + \text{MeOH}$, Amberlite IR-120, 12h	41	80
6	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Si}(\text{OEt})_3 + \text{MeOH}$, Me_4NOH , 24 h, t.a; 48 h, 60 °C	80	81

1.3.3. Preparación de octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxano, 2

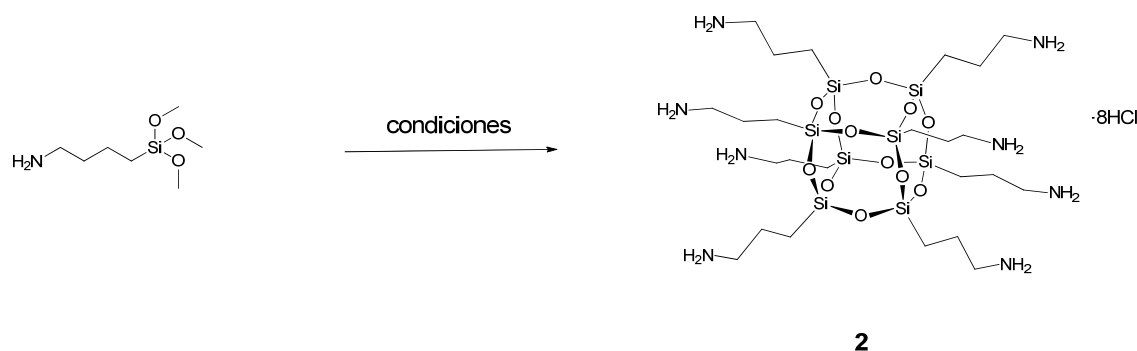
La síntesis de octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxano **2** $\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]_8$, fue descrita por primera vez por la compañía Wacker-Chemie,⁸² pero no existen detalles experimentales o datos de caracterización en la patente (Tabla 3, entrada 1). En trabajos posteriores se sintetizó este compuesto como su sal octa-hidrocloruro mediante condensación hidrolítica ácida de (3-aminopropil)trietoxisilano, una reacción que requiere un tiempo de 1 a 6 semanas dependiendo de las condiciones^{83,58} (Tabla 3, entrada 2). El hidrocloruro se aisló con un 35% de rendimiento como un sólido blanco, estable y fácilmente manejable. La amina libre $\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]_8$ se puede preparar cuantitativamente mediante el tratamiento de $\text{T}_8[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_3\text{Cl}]_8$ en metanol con la

⁸² Weidner, R.; Zeller, B.; Deubzer, B.; Frey, V. US Patent 5047492, 1990.

⁸³ a) Gravel, M.-C.; Zhang, C.; Dinderman, M.; Laine, R. M. *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, 13, 329. b) Feher, F. J.; Wyndham, K. D. *Chem. Commun.* **1998**, 323.

resina básica de intercambio iónico Amberlita IRA-400^{83,58} (Tabla 3, entrada 3). En estos primeros estudios se ha descrito que la octa-amina $T_8[(CH_2)_3NH_2]_8$ es inestable en estado puro así como en disolución a temperatura ambiente. Sin embargo, se puede almacenar durante meses en una disolución diluida de metanol (30 mg/mL) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$.⁵⁸ Recientemente se han descrito dos métodos para la síntesis directa de la amina libre mediante condensación hidrolítica a partir del silano de partida en medio básico usando $Me_4N^+OH^-$ en $MeOH$ ⁸⁴ o con $Et_4N^+OH^-$ en una disolución acuosa de $n\text{-}PrOH/MeCN$ ⁸⁵ (Tabla 3, entradas 4-5) con rendimientos del 72-93% dependiendo de las condiciones. Estas preparaciones permiten obtener supuestamente el producto con los grupos amino libres de una forma más estable que en las neutralizaciones del correspondiente hidrocloreuro con la resina, lo que resulta bastante sorprendente. El compuesto **2**·8HCl está disponible comercialmente en la compañía Hybrid Plastics Co.

Tabla 3. Preparación octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxano, **2**.



Entrada	Producto de Partida	Condiciones	Compuesto $T_8[(CH_2)_3R]_8$	Rdto (%)	Ref
1	$H_2N(CH_2)_3Si(OEt)_3$	$H_2O/MeOH$, HCl	$R = NH_3Cl$	-	82
2	$H_2N(CH_2)_3Si(OEt)_3$	$H_2O/MeOH$, HCl, 1-6 semanas	$R = NH_3Cl$	35	58 83
3	$T_8[(CH_2)_3NH_3Cl]_8$	Amberlite IRA-400, MeOH	$R = NH_2$	100	58 83
4	$H_2N(CH_2)_3Si(OEt)_3$	$Me_4NOH/MeOH$, 24 h rt, 48 h $60\text{ }^\circ\text{C}$	$R = NH_2$	93	84
5	$H_2N(CH_2)_3Si(OEt)_3$	Et_4NOH , $H_2O/n\text{-}PrOH/MeCN$	$R = NH_2$	72	85

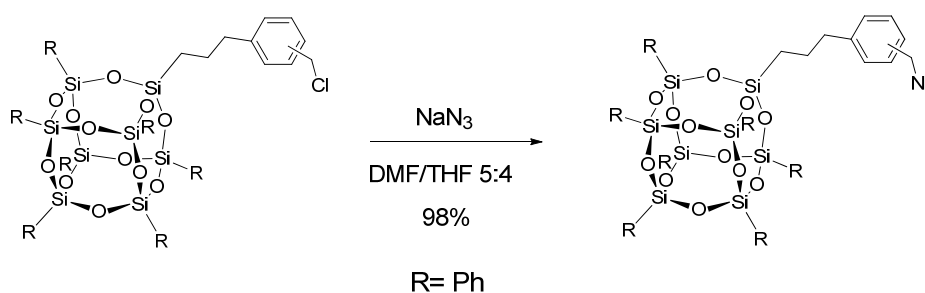
⁸⁴ Gao, J.; Zhang, X.; Wang, S.; Run, M. *Chemical Journal on Internet* **2005**, 7, 48.

⁸⁵ a) Zhang, Z.; Liang, G.; Lu, T. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 103, 2608. b) Zhang, Z.; Liang, G.; Ren, P.; Wang, J. *Polym. Compos.* **2008**, 29, 77.

1.3.4. Preparación de POSS con grupos azida

En la bibliografía existen pocos trabajos en los cuales se hayan introducido grupos azida en silsesquioxanos. En muchos de estos trabajos, los productos no se han caracterizado por completo. En la mayoría de los casos, una vez sintetizado el derivado azido-POSS correspondiente, éste se ha utilizado para obtener nuevos POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino.

En uno de los primeros ejemplos⁸⁶ descritos en la bibliografía, se funcionalizó un derivado POSS con un solo grupo azida mediante sustitución nucleófila con azida sódica (Esquema 4) a partir de precursores monofuncionalizados disponibles comercialmente. Más recientemente, se ha utilizado este procedimiento para la obtención de azidopropil-POSS mono^{87,88} y disustituidos⁸⁸ y clorobencil-POSS monosustituidos.⁸⁹



Esquema 4

Se ha descrito⁹⁰ la síntesis del derivado octa(azidofenil)-POSS **6** a partir de la sal de diazonio del correspondiente octa(aminofenil)-POSS **5**, sintetizado por nitración del octafenil-POSS **3** y posterior reducción de los grupos nitro (Esquema 5). La nitración produce mezclas de isómeros meta/para sustituidos por lo que se obtienen mezclas regioisoméricas de azido-POSS.

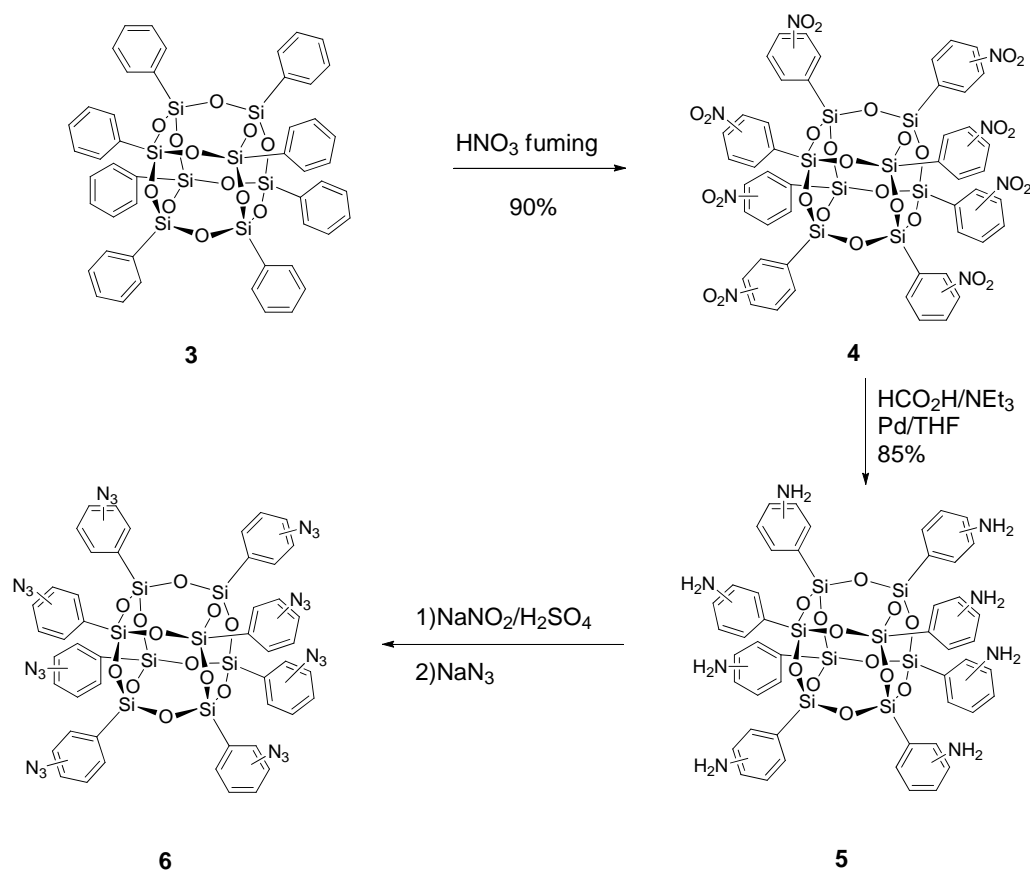
⁸⁶ a) Petraru, L.; Binder, W. H. *Polym. Prepr.* **2005**, *46*, 841. b) Binder, W. H.; Petraru, L.; Sachenshofer, R.; Zirbs, R. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 835.

⁸⁷ Gungor, E.; Bilir, C.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sc. Pol. Chem.* **2009**, *47*, 5947.

⁸⁸ Ervithayasuporn, V.; Wang, X.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5130.

⁸⁹ Clarke, D. J.; Matisons, J. G.; Simon, G. P.; Samoc, M.; Samoc, A. *App. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 184.

⁹⁰ Ak, M.; Gacal, B.; Kiskan, B.; Yagci, Y.; Toppare, L. *Polymer* **2008**, *48*, 2202.



Esquema 5

1.3.5. Aplicaciones

Una de las aplicaciones más importantes de los POSS es su incorporación a polímeros y nanocomposites para la preparación de nuevos materiales.⁹¹ Los nuevos materiales poliméricos así obtenidos presentan propiedades mejoradas como por ejemplo una mayor resistencia a la temperatura y a la oxidación, un endurecimiento de las superficies, mejores propiedades mecánicas, una menor inflamabilidad y menor viscosidad.

Los POSS se han empleado también como soportes para la preparación de catalizadores metálicos. En principio presentan características similares a los catalizadores inmovilizados en sílica, pero presentando mejores solubilidades.⁹² Gracias a su estructura esferoidal, los POSS octafuncionalizados se han utilizado muy recientemente como núcleos para la preparación de dendrímeros con propiedades

⁹¹ Phillips, S. H.; Haddad, T. S.; Tomczak, S. J. *Curr. Opin. Solid State Mat. Sc.* **2004**, 8, 21.

⁹² Lorenz, V.; Edelmann, F. T. *Adv. Organomet. Chem.* **2005**, 53, 101.

fotoluminiscentes interesantes.⁹³ Existe actualmente un gran interés en el desarrollo de aplicaciones biomédicas de los POSS, incluyendo la preparación de nuevos nanomateriales para su incorporación en dispositivos cardiovasculares⁹⁴ y también como nuevos agentes para el transporte y liberación de fármacos.⁹⁵ También se han descrito otras aplicaciones como cristales líquidos, materiales ópticos y cosméticos.⁹⁶

La empresa Hybrid Plastics Co. (<http://www.hybridplastics.com>) comercializa una gran variedad de derivados POSS T_n (n = 8, 10, 12) diversamente funcionalizados.

1.4. Neoglicoconjugados basados en silsesquioxanos (glico-POSS)

Los POSS son especialmente atractivos para la preparación de glicoclústeres, porque sus estructuras poliédricas pueden ser utilizadas como armazones moleculares simétricos y esféricos sobre los que construir el glicoclúster con un número de copias del carbohidrato muy elevado en un menor número de reacciones de funcionalización que las requeridas con otros núcleos. Su estructura rígida y altamente simétrica⁹⁷ puede dotar al glicoclúster de una mayor afinidad de unión a la lectina, al reducir la barrera entrópica de complejación, aunque esta misma rigidez puede también ser un inconveniente si no permite que el ligando adopte una orientación óptima para su unión al receptor proteico.

Hasta la fecha, se han descrito solo dos ejemplos en los que se utilizan derivados de POSS para la preparación de glicoclústeres. Feher y colaboradores⁹⁸ emplearon un núcleo de octaaminopropil-POSS que derivatizaron por formación de enlaces amida con lactonas derivadas de carbohidratos con rendimientos finales de solo 20-53%. Aunque este método es útil para generar glicoclústeres de una forma muy simple y directa, tiene algunos inconvenientes como el de requerir partir de lactonas y el no permitir variar el espaciador entre el POSS y el carbohidrato. Los estudios competitivos de inhibición con

⁹³ a) Lo, M. Y.; Ueno, K.; Tanabe, H.; Sellinger, A. *Chem. Rec.* **2006**, 6, 157. b) Lo, M.; Zhen, C.; Lauters, M.; Jabbour, G. E.; Sellinger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5808.

⁹⁴ Kannan, R. Y.; Salacinski, H. J.; Butler, P. E.; Seifalian, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 879.

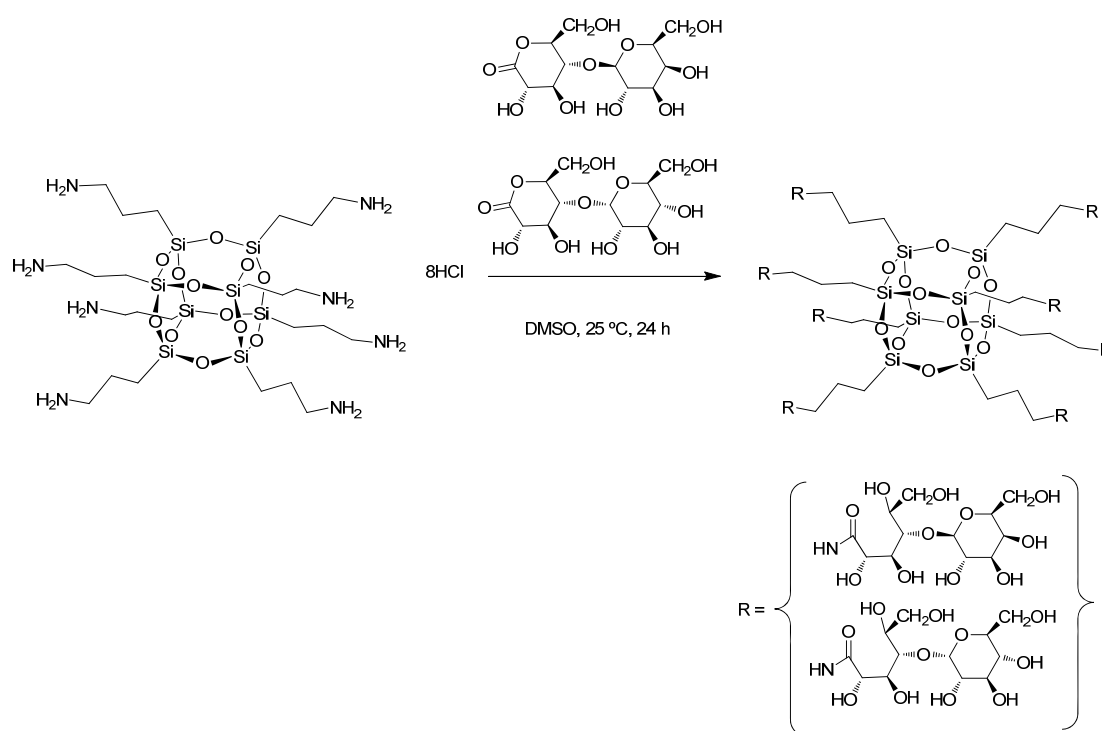
⁹⁵ McCusker, C.; Carrol, J. B.; Rotello, V. M. *Chem. Commun.* **2005**, 996.

⁹⁶ Para revisiones de aplicaciones prácticas: a) Bourbigot, S.; Duquesne, S.; Jama, C. *Macromol. Symp.* **2006**, 233, 180. b) Kannan, R. Y.; Salacinski, H. J.; Butler, P. E.; Seifalian, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 879. c) Laine, R. M. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 3725. d) Li, G.; Pittman, C. U., Jr. *Macromol. Containing Met. Met.-Like Elem.* **2005**, 4, 79. e) Joshi, M.; Butola, B. S. *J. Macromol. Sci., Polym. Rev.* **2004**, C44, 389. f) Phillips, S. H.; Haddad, T. S.; Tomczak, S. J. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2004**, 8, 21. g) Pittman, C. U., Jr.; Li, G.-Z.; Ni, H. *Macromol. Symp.* **2003**, 196, 301. h) Provatas, A.; Matison, J. G. *Trends Polym. Sci.* **1997**, 5, 327.

⁹⁷ Bassindale, A. R.; Gentle, T. E. *J. Mater. Chem.* **1993**, 17, 1319.

⁹⁸ Feher, F. J.; Wyndham, K. D.; Knauer, D. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2393.

el receptor de asialoglicoproteína (ASGPR), que reconoce específicamente β -D-galactósidos, y con concanavalina A (Con A), una lectina de origen vegetal específica de α -D-manósidos, demuestran que el núcleo rígido de silsesquioxano no dificulta el proceso de complejación con estas lectinas, obteniéndose resultados similares a los observados con otros glicoclústeres, glicodendrimeros y glicopolímeros.⁹⁸

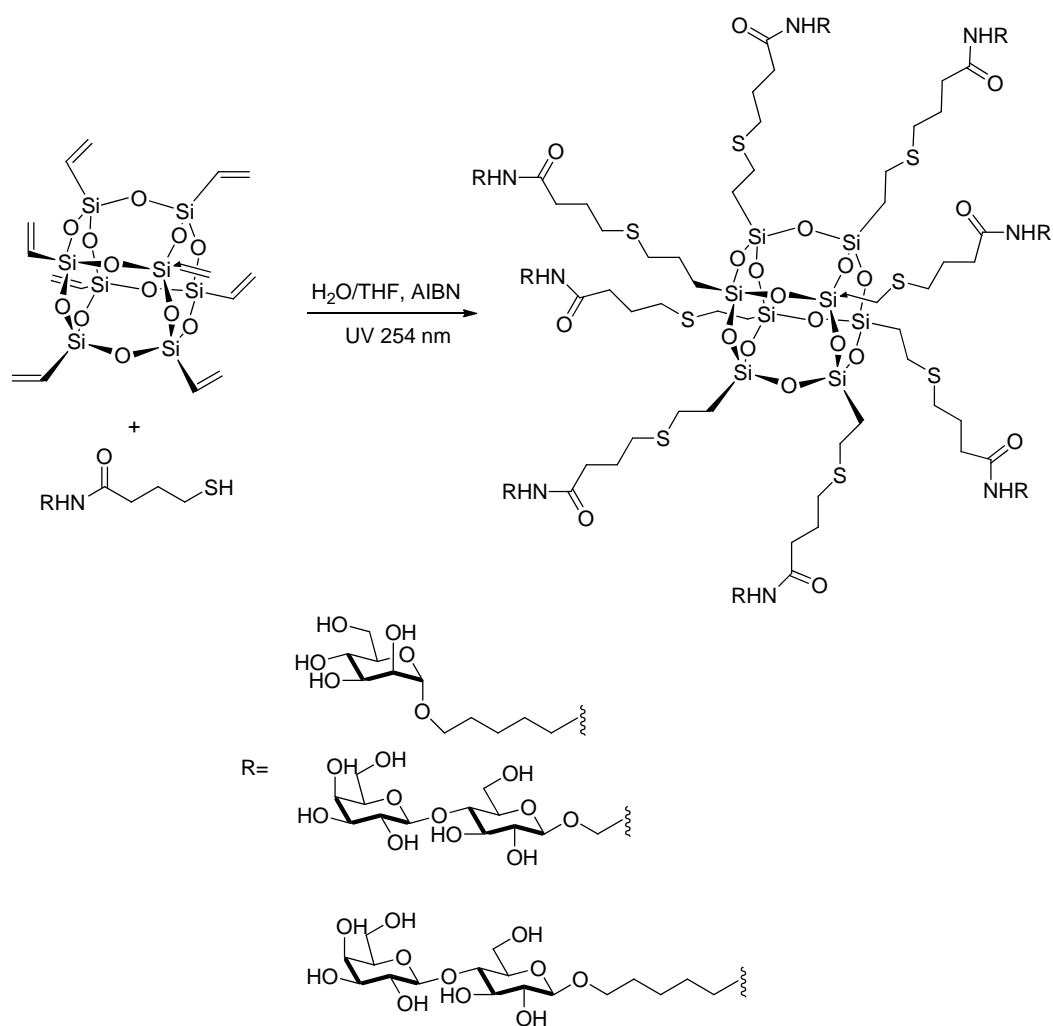


Esquema 6

En el otro ejemplo que existe en la bibliografía, Lee y colaboradores⁹⁹ emplearon un núcleo de octavinil-POSS comercial que funcionalizaron mediante una reacción de fotoadición de tioles a alquenos empleando carbohidratos derivatizados con un espaciador que tiene un grupo tiol en su extremo terminal. El uso de espaciadores de longitudes variables permite modificar la distancia entre el residuo de carbohidrato y el núcleo de POSS. Las condiciones de adición del tiol, vía radicales libres, generan el producto de adición anti-Markovnikov en condiciones muy suaves y neutras y sin producir ruptura de enlaces Si-C o Si-O y permiten anclar directamente el carbohidrato completamente desprotegido, evitando así ulteriores reacciones de desprotección que podrían comprometer la estabilidad del núcleo de POSS. Estos autores observaron que algunos de los compuestos sintetizados presentan una alta afinidad por la lectina

⁹⁹ Gao Y.; Eguchi, A.; Kakehi, K.; Lee Y. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3457.

RCA120, que reconoce específicamente β -D-galactósidos, determinada mediante técnicas de electroforesis capilar de afinidad.



Esquema 7

2. Objetivos

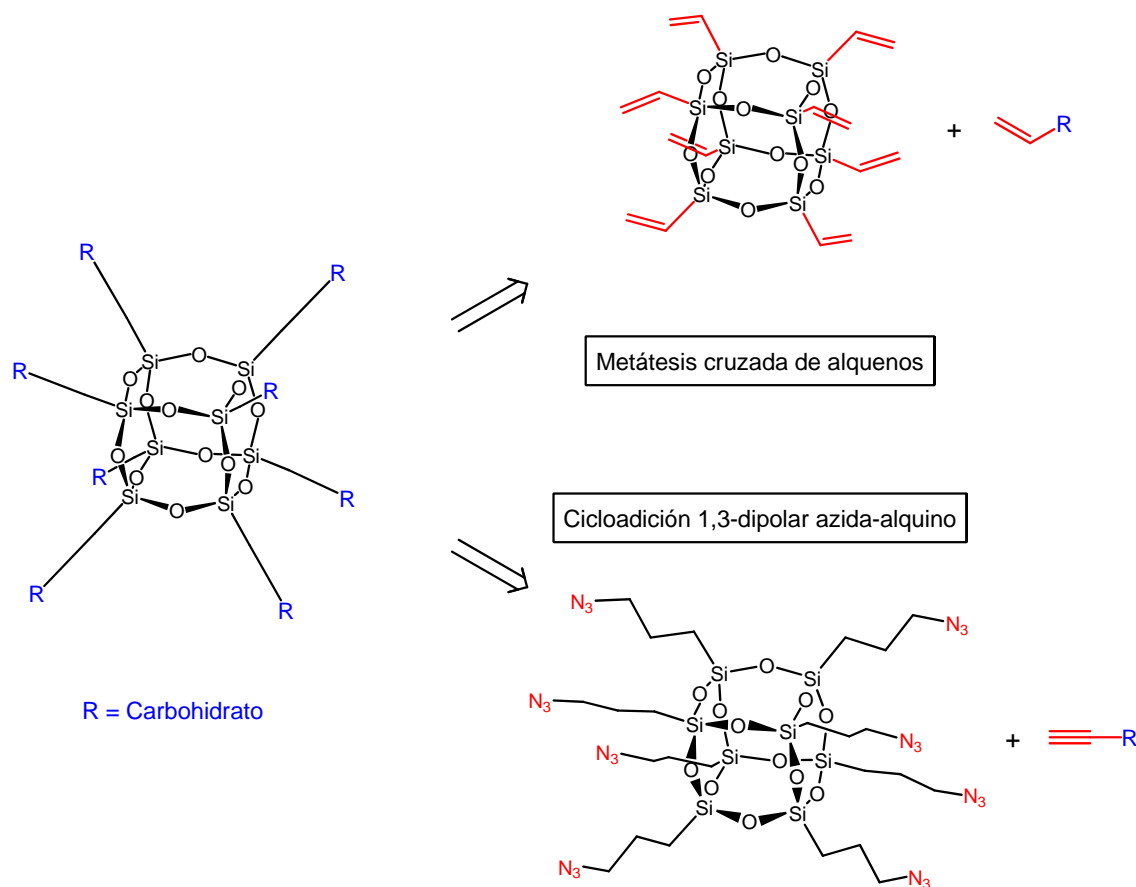
2. Objetivos

Hoy en día nadie pone en duda que para avanzar en el conocimiento de la biología celular no son suficientes los progresos realizados en genómica y proteómica. Es también imprescindible desarrollar al mismo nivel la glicómica, que se encarga del estudio integral del glicoma entendiendo por tal el conjunto de todas las estructuras de glicanos de un determinado tipo de célula u organismo. Ello implica avanzar en la comprensión de cómo la información biológica codificada por los oligosacáridos y glicoconjugados es decodificada e interpretada en el curso de sus interacciones con otras biomoléculas y cómo podemos controlar esos procesos.

En esta Tesis nos hemos planteado como objetivo general el diseño de nuevas glicoarquitecturas nanométricas multivalentes para el estudio y control de las interacciones de los carbohidratos con otras biomoléculas. Como elemento central de esta investigación se han utilizado los silsesquioxanos oligoméricos poliédricos de simetría cúbica (POSS T₈). El empleo de POSS T₈ como núcleos de moléculas de tipo clúster o dendrímeras es especialmente atractivo dado que la estructura poliédrica y de elevada simetría de este núcleo permite la preparación de dendrímeros de simetría casi esferoidal con un elevado número de grupos terminales empleando un número de etapas de reacción inferior a las necesarias con otros núcleos más convencionales.

Nos planteamos en primer lugar desarrollar una estrategia de síntesis convergente para la preparación de los glico-POSS por unión de un carbohidrato apropiadamente funcionalizado al núcleo de POSS cubo-octamérico con funcionalidad complementaria a través de un conector de longitud variable. Idealmente, estas uniones deben ser estables a la degradación enzimática y deben de realizarse mediante procesos altamente regio- y estereoeselectivos. Dado que los núcleos de POSS que vamos a emplear para la preparación de los glicoclústeres presentan ocho puntos de funcionalización y la funcionalización parcial produciría mezclas complejas de productos difíciles de separar, es muy importante que las reacciones elegidas para formar el glicoconjugado transcurran con elevados rendimientos (una reacción que tiene lugar con “solo” un 90% de rendimiento por grupo proporcionaría el POSS octafuncionalizado con un 43% de rendimiento global). Por este motivo, hemos seleccionado la reacción de metátesis cruzada de olefinas y la cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I) (un ejemplo paradigmático de reacción “click”, según la terminología acuñada por

Sharpless) para la síntesis de nuevos neoglicoconjugados multivalentes de estructura híbrida, tal como se muestra en el siguiente esquema retrosintético.



Esquema 8

Como segundo objetivo, nos planteamos el estudio de la interacción de los glico-POSS sintetizados con la lectina de origen vegetal concanavalina A (Con A). Con A es una lectina comercial, que une específicamente residuos de α -D-manosa, ampliamente utilizada como lectina modelo para estudios de interacción carbohidrato-proteína. El estudio de esta interacción se realizará mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR), calorimetría de valoración isotérmica (ITC) y difracción de rayos X.

3. Síntesis de glico-POSS mediante metátesis cruzada de alquenos

3.1. Antecedentes

3.1.1. Reacción de metátesis de olefinas

Según la etimología griega, metátesis significa “*cambio de lugar*”. La reacción de metátesis de olefinas se descubrió de forma accidental mientras se estudiaba la polimerización de Ziegler.¹⁰⁰ Más tarde, a finales de los años sesenta mediante el desarrollo de un procedimiento comercial para la transformación de propileno en butano y etileno por tratamiento con una mezcla de triisobutilaluminio y óxido de molibdeno (el proceso de triolefina de Philips) se dio a conocer a la comunidad científica como una reacción única.¹⁰¹ Esta reacción ha sido una de las más estudiadas en la última década. Gracias a los esfuerzos de Schrock y Grubbs¹⁰² se han conseguido catalizadores muy eficientes y estables, compatibles con un elevado número de grupos funcionales, altamente selectivos y que pueden ser usados bajo condiciones homogéneas y suaves de reacción. Ambos autores, junto con Chauvin, recibieron el premio Nobel en 2005 por sus contribuciones en este campo.¹⁰³

La metátesis de olefinas consiste en la reorganización de átomos de carbono de 2 dobles enlaces carbono-carbono generando otros tantos dobles enlaces carbono-carbono. Esta reacción tiene una gran importancia por varias razones. La primera de ellas es que aunque, existen olefinas fáciles de preparar como los alquenos terminales y algunos disustituidos, las olefinas tri- o tetrasustituidas son más difíciles de sintetizar por los problemas asociados al impedimento estérico y al control de la estereoselectividad *cis/trans*. En segundo lugar, en la reacción de metátesis no se generan subproductos, tan sólo etileno que se elimina fácilmente por evaporación.¹⁰⁴ En tercer lugar, las olefinas son ampliamente utilizadas en química para posteriores modificaciones ya que son estables y a su vez reactivas por la presencia de un doble enlace π , susceptible a un gran número de transformaciones.¹⁰⁵

¹⁰⁰ Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic: New York, **1997**.

¹⁰¹ Bands, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *170*.

¹⁰² a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746. b) Grubbs, R. H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117. c) Schrock, R. R.; Czekelius, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 55 d) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.

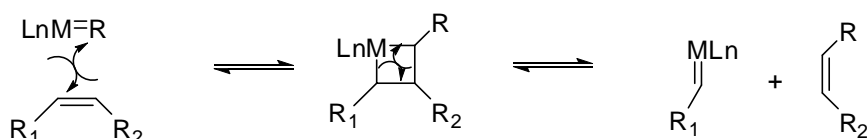
¹⁰³ a) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760 b) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740. c) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

¹⁰⁴ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.

¹⁰⁵ Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243.

3.1.2. Mecanismo y tipos de reacción de metátesis de olefinas

El mecanismo más comúnmente aceptado para la metátesis de olefinas fue propuesto inicialmente por Chauvin y supone una cicloadición [2+2] entre un complejo alquiliden-metal de transición y la olefina para formar un metalaciclobutano intermedio. Este ciclo se puede abrir en la dirección opuesta para dar lugar a una nueva olefina con recuperación del alquiliden-metal. Es un proceso en equilibrio donde se pueden obtener mezclas de diferentes olefinas (Esquema 9).¹⁰⁶



Esquema 9

Las reacciones de metátesis de olefinas pueden clasificarse en tres tipos fundamentalmente (Figura 8): reacción de metátesis cruzada (CM),¹⁰⁷ reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM),¹⁰⁸ reacción de metátesis con apertura de anillo (ROM),¹⁰⁹ polimerización por metátesis con apertura de anillo (ROMP)¹¹⁰ y reacción de polimerización de dienos acíclicos. Todas estas reacciones son reversibles, como se ha indicado.

¹⁰⁶ a) Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161. b) Love, J. A. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 524-525.

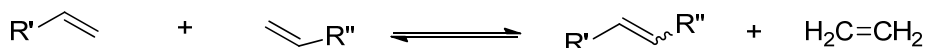
¹⁰⁷ Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.

¹⁰⁸ Han, S. Y.; Chang, S. *Handbook of Metathesis* Vol. 2, **2003** (ed. Grubbs, R. H.) 5-127 (Wiley-VCH, Weinheim).

¹⁰⁹ Schrader, T. O.; Snapper, M. L. *Handbook of Metathesis* Vol. 2, **2003** (ed. Grubbs, R.H.) 205-237 (Wiley-VCH, Weinheim).

¹¹⁰ a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100. b) Leitgeb, A.; Wappel, J.; Slugovc, C. *Polymer* **2010**, *51*, 2927.

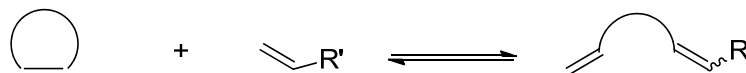
Metátesis cruzada:



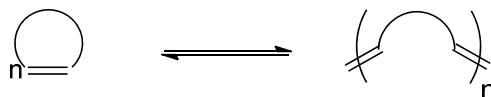
Metátesis con cierre de anillo:



Metátesis con apertura de anillo:



Polimerización por metátesis con apertura de anillo:



Polimerización de dienos acíclicos:

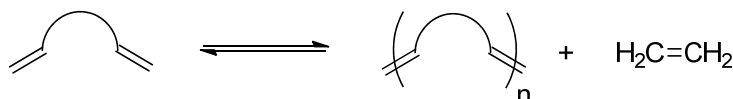


Figura 8

3.1.3. Catalizadores de metátesis

Los catalizadores que más se han utilizado en la reacción de metátesis están representados en la Figura 9. El metal de transición suele ser molibdeno¹¹¹ o rutenio.¹¹² Existen complejos de otros metales (como volframio,¹¹³ renio¹¹⁴ y osmio¹¹⁵) que promueven también la reacción de metátesis, pero presentan una menor estabilidad y/o reactividad por lo que no se han estudiado en profundidad. El catalizador de Schrock¹¹⁶ preparado y manipulado bajo atmósfera inerte, es generalmente más activo que los catalizadores de rutenio Grubbs I,¹¹⁷ Grubbs II¹¹⁸ y Hoveyda-Grubbs,¹¹⁹ que son

¹¹¹ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592.

¹¹² a) Nguyen, S. T.; Trnka, T. M. *Handbook of Metathesis* Vol. 1, **2003** (ed. Grubbs, R. H.) 61–85 (Wiley-VCH, Weinheim). b) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3708.

¹¹³ Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 145.

¹¹⁴ Toreki, R.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2448.

¹¹⁵ Castarlenas, R.; Esteruelas, M. A.; Onate, E. *Organometallics* **2005**, 24, 4343.

¹¹⁶ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

¹¹⁷ Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.

¹¹⁸ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.

¹¹⁹ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.

estables al aire y a la humedad. La actividad de los catalizadores de Mo y Ru es en cierta forma complementaria.¹¹² Los catalizadores de rutenio pueden ser utilizados con estructuras que lleven grupos hidroxilo, ácido carboxílico o aldehídos pero pueden ser inactivos en presencia de aminas¹²⁰ y fosfinas;¹²¹ grupos funcionales frente a los que sí son activos los catalizadores de Mo.¹¹² Estos catalizadores, así como otros basados en Ru¹²² o catalizadores quirales basados en Mo o Ru,¹²³ están disponibles comercialmente.

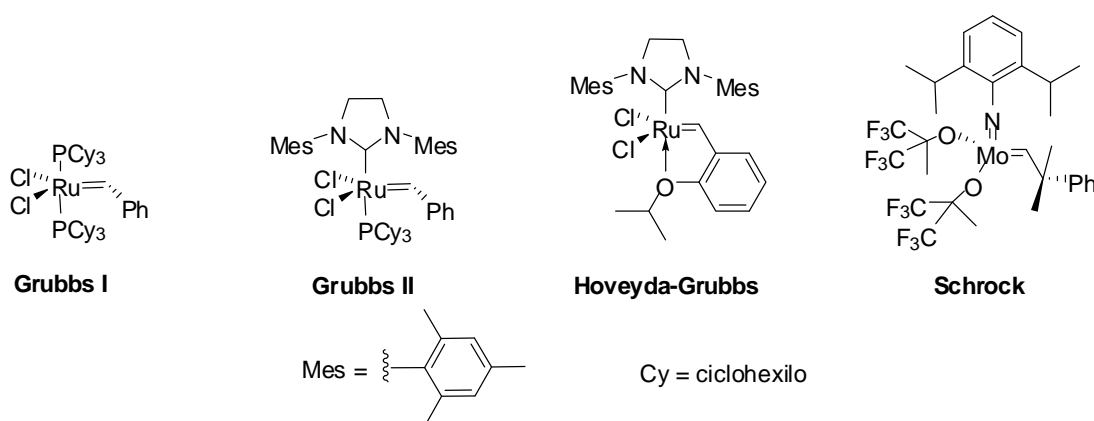


Figura 9. Catalizadores de metátesis más utilizados.

3.1.4. Reacción de metátesis cruzada

La reacción de metátesis cruzada de olefinas permite la formación de un alqueno 1,2-disustituido a partir de dos alquenos monofuncionalizados, con pérdida de etileno. Se ha desarrollado con posterioridad al resto de las reacciones de metátesis debido a los problemas inherentes que presenta. La efectividad de la reacción de metátesis cruzada de olefinas es mucho menor si la comparamos con el resto de tipos de reacciones de metátesis debido a diversos factores. El primero es la baja actividad catalítica para que se produzca una reacción sin una “fuerza motriz entálpica” (como la tensión de un anillo en ROM) o las ventajas entrópicas de las reacciones intramoleculares (como RCM); en segundo lugar el producto de la metátesis cruzada se obtiene con baja selectividad

¹²⁰ a) Cortez, G. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4534. b) Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1829.

¹²¹ Slinn, C. A.; Redgrave, A. J.; Hind, S. L.; Edlin, C.; Nolan, S. P.; Gouverneur, V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3820.

¹²² Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrod, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1589.

¹²³ a) Van-Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6877. b) Snead, D. R.; Seo, H.; Hong, S. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 1370.

debido a factores estadísticos (homo-/heterodimerización) y en tercer lugar esta reacción es poco estereoselectiva. El desarrollo de catalizadores altamente activos ha resuelto muchos de estos problemas, sin embargo la incapacidad de predecir de forma adecuada la selectividad de estas reacciones sigue siendo un tema importante para sus aplicaciones prácticas.

Se ha mejorado la selectividad y la estereoespecificidad de la reacción usando grupos estéricamente grandes y atrayentes de electrones en la olefina reactiva. Además, se han desarrollado modelos empíricos generales basados en la clasificación de la reactividad de las olefinas, que se pueden utilizar para predecir la selectividad de las reacciones de metátesis. Grubbs y col¹²⁴ han clasificado las olefinas en función de su facilidad para la homodimerización como tipo I (homodimerización rápida, homodímeros reactivos), tipo II (homodimerización lenta, homodímeros poco reactivos), tipo III (no dan homodimerización) o tipo IV (olefinas inertes a CM, no inactivan al catalizador). De forma general podemos decir que las olefinas de tipo I presentan una mayor actividad, menor impedimento estérico y son olefinas ricas en electrones; estas propiedades van disminuyendo a medida que pasamos al tipo II, III y IV; éstas últimas presentan las propiedades más desfavorables. Además, Grubbs ha establecido mediante procedimientos experimentales que la reacción entre dos olefinas de tipo I da lugar a CM estadística, la reacción entre olefinas del mismo tipo (no tipo I) produce CM no selectiva y la reacción entre olefinas de dos tipos diferentes da lugar a CM selectiva.¹²⁴

3.1.5. Reacción de metátesis cruzada de derivados POSS

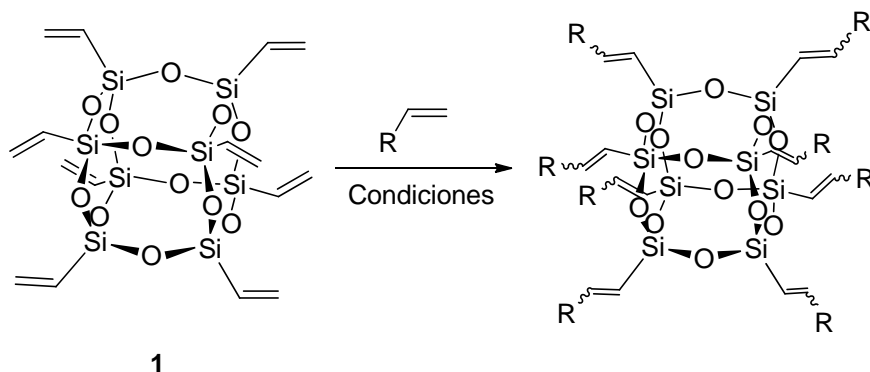
El octavinil-POSS **1** es una olefina del tipo III según la clasificación de Grubbs, es decir, no da homodimerización en las reacciones de metátesis cruzada por razones estéricas.¹²⁵ El primer trabajo de metátesis cruzada del derivado de POSS **1** (Tabla 4) con diferentes alquenos simples o sustituidos usando los catalizadores de Grubbs I y de Schrock fue descrito por Feher y col.¹²⁵ En este estudio se demostró que el catalizador de Schrock es más efectivo y compatible con diversos grupos funcionales dando los productos deseados con excelentes rendimientos (Tabla 4, entradas 1-7). Para cada sustrato se forma una mezcla *cis/trans*, excepto en el caso del estireno que rindió

¹²⁴ Chatterjee, A. K.; Tae-Lim, C.; Sanders, P. D.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

¹²⁵ Feher, F. J.; Soulivong, D.; Eklund, A. G.; Wyndham, K. D. *Chem. Commun.* **1997**, *13*, 1185.

exclusivamente el correspondiente producto *trans* (Tabla 4, entrada 3). Recientemente se han publicado otros ejemplos de metátesis¹²⁶ cruzada con el derivado POSS **1** y diferentes estirenos comerciales (*p*-Me, *p*-MeO, *p*-Cl, *p*-Br, *m*-NO₂, H) utilizando el catalizador de Grubbs I obteniendo los compuestos de metátesis cruzada con buenos rendimientos (Tabla 4, entradas 3, 10-15).

Tabla 4. Reacción de metátesis cruzada con el derivado de POSS **1**.



Entrada	R (equiv) ^[a]	Condiciones ^[a]	Rdto (%)	Ref
1	(CH ₂)CH ₃ (3 equiv)	Schrock (6 equiv), C ₆ H ₆ , 25 °C, 4.5 h	100	125
2	(CH ₂) ₂ CH ₃ (2 equiv)	Schrock (2.5 equiv), C ₆ H ₆ , 25 °C, 12 h	100	125
3	Ph (2 equiv)	Schrock (3 equiv), C ₆ D ₆ , 25 °C, 12 h	81	125
		Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72h	82	126a
4	CH ₂ Si(OMe) ₃ (1.5 equiv)	Schrock (5 equiv), C ₆ D ₆ , 25 °C, 12 h	100	125
5	(CH ₂) ₈ CO ₂ Et (10 equiv)	Schrock (6 equiv), C ₆ D ₆ , 25 °C, 22 h	100	125
6	(CH ₂) ₆ -Si(OMe) ₃ (2 equiv)	Schrock (6 equiv), C ₆ D ₆ , 25 °C, 6 h	100	125
7	(CH ₂) ₃ Br (1.5 equiv)	Schrock (6 equiv), C ₆ D ₆ , 25 °C, 16 h	76	125
		Grubbs I (6 equiv), CD ₂ Cl ₂ , 38 °C, 24 h	25	125

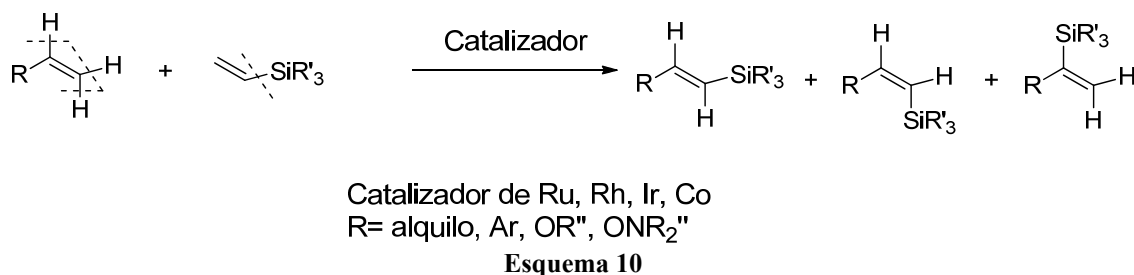
¹²⁶ a) Sulaiman, S.; Bhaskar, A.; Guda, R.; Goodson III, T.; Laine, R. M. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 5563. b) Cheng, G.; Vautraver, N. R.; Morris, R. E.; Cole-Hamilton, D. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4662.

Tabla 4. (continuación)

Entrada	R (equiv) ^[a]	Condiciones ^[a]	Rdto (%)	Ref
9	(CH ₂) ₃ OH (3 equiv)	Grubbs I (6 equiv), CD ₂ Cl ₂ , 38 °C, 48 h	10	125
10	4-Me-C ₆ H ₄ (1.5 equiv)	Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72 h	75	126a
12	4-MeO-C ₆ H ₄ (1.5 equiv)	Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72 h	83	126a
13	4-Cl-C ₆ H ₄ (1.5 equiv)	Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72 h	76	126a
14	4-Br-C ₆ H ₄ (1.5 equiv)	Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72 h	81	126a
		Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 55 °C, 90 h	90	126b
15	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (1.5 equiv)	Grubbs I (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 72 h	80	126a

^[a] Equivalentes por grupo vinilo del POSS 1.

En los acoplamientos sililativos se produce una ruptura de un enlace =C—H de la olefina y del enlace C—Si del vinilsilano¹²⁷ obteniéndose la mayoría de las veces el mismo producto que en la metátesis cruzada de olefinas (Esquema 10).



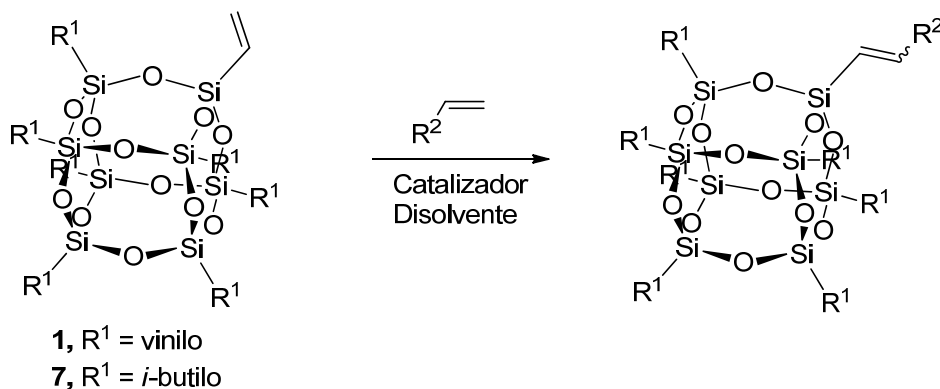
Marciniec y col¹²⁸ investigaron la formación de especies insaturadas T₈ mediante metátesis cruzada usando los catalizadores de Grubbs I y II y mediante acoplamiento sililativo usando [RuHCl(CO)(PCy₃)₂] como catalizador. El catalizador que dio mejores resultados para la metátesis fue Grubbs II. Este estudio comparativo de metátesis frente a acoplamiento sililativo puso de manifiesto que cuando los catalizadores de Grubbs no son eficaces, el acoplamiento sililativo da los productos deseados con buenos rendimientos, muy especialmente con vinilsilanos, viniléteres y vinilpirrolidonas (Tabla

¹²⁷ Marciniec, B.; Pietraszuk, C. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 691.

¹²⁸ Itami, Y.; Marciniec, B.; Kubicki, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1239.

5, entradas 1-6). Más recientemente Marciniec y col¹²⁹ estudiaron la efectividad de estas dos reacciones utilizando el derivado POSS **7**, monofuncionalizado con un grupo vinilo, empleando como catalizador de metátesis Grubbs I y como catalizador de acoplamiento sililativo $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2/\text{CuCl}$ (1:5). En este caso se obtuvieron los productos mediante acoplamiento sililativo en los casos que la reacción de metátesis de olefinas fue ineficaz (Tabla 5, entradas 2-3, 7), igual que en el ejemplo anterior. El papel del CuCl en la reacción no ha sido estudiado todavía a nivel mecanístico. Una posible explicación es que facilita la formación de las especies catalíticamente activas, de una manera similar a lo descrito en la bibliografía en su papel como agente secuestrante de fosfinas.¹³⁰

Tabla 5. Reacción de acoplamiento sililativo del derivado POSS **1**.

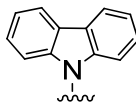


Entrada	R^2 (equiv) ^[a]	Condiciones ^[a]	Rdto (%)	Ref
1	SiMe_3 (3 equiv)	1 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ (2 equiv), CH_2Cl_2 , 80 °C, 18 h	95	128
2	$\text{O}-n\text{Bu}$ (3 equiv)	1 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ (0.5 equiv), CH_2Cl_2 , 80 °C, 18 h	99	128
	(2 equiv)	7 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]/\text{CuCl}$ (0.01 equiv), Tol, 80 °C, 18 h	93	129
3	$\text{O}-t\text{Bu}$ (3 equiv)	1 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ (0.5 equiv), CH_2Cl_2 , 80 °C, 18 h	99	128
	(2 equiv)	7 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]/\text{CuCl}$ (0.01 equiv), Tol, 80 °C, 18 h	88	129
4	OSiMe_3 (3 equiv)	1 , $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ (2 equiv), CH_2Cl_2 , 80 °C, 18 h	99	128

¹²⁹ Zak, P.; Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Spólnik, G.; Danikiewicz, W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2675.

¹³⁰ Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887.

Tabla 5. (continuación)

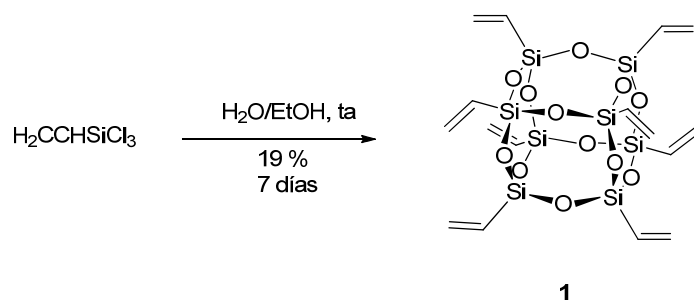
Entrada	R ² (equiv) ^[a]	Condiciones ^[a]	Rdto (%)	Ref
5	S- <i>t</i> Bu (3 equiv)	1 , [RuHCl(CO)(PCy ₃) ₂] (0.5 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 80 °C, 18 h	95	128
6	c-[N(CH ₂) ₃ - C(O)-] (3 equiv)	1 , [RuHCl(CO)(PCy ₃) ₂] (4 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 80 °C, 18 h	69	128
7	 (3 equiv)	7 , RuHCl(CO)(PCy ₃) ₂ /CuCl (0.01 equiv), CH ₂ Cl ₂ , 80 °C, 24 h	85	129

^[a] Equivalentes por grupo vinilo del POSS **1**

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Preparación del octavinil-POSS **1**

Sintetizamos el octavinil-POSS **1** a partir de tricloro(vinil)silano siguiendo un método descrito (Tabla 2, entrada 2, Esquema 11).⁷⁷ Las reacciones de condensación hidrolítica son reacciones lentas que tardan horas o incluso meses en alcanzar el equilibrio hasta que el POSS T₈ precipita, permitiendo así su purificación de otros POSS con distinta geometría.



Esquema 11

3.2.2. Síntesis de derivados de α-D-manosa y β-D-galactosa funcionalizados con grupo vinilo

Para la preparación de los glico-POSS mediante reacción de metátesis cruzada de olefinas, se eligieron los derivados de α-D-manosa **8-13** y el derivado de β-D-galactosa **14** funcionalizados con un grupo vinilo terminal (Figura 10). En estos compuestos se ha

variado la naturaleza del átomo unido a la posición anomérica (O en el caso de **8-11** y **14**; C en el caso de **12-13**), la longitud de la cadena que porta el grupo vinilo y los grupos protectores de los grupos hidroxilos, para estudiar su posible influencia en la reacción de metátesis cruzada de olefinas.

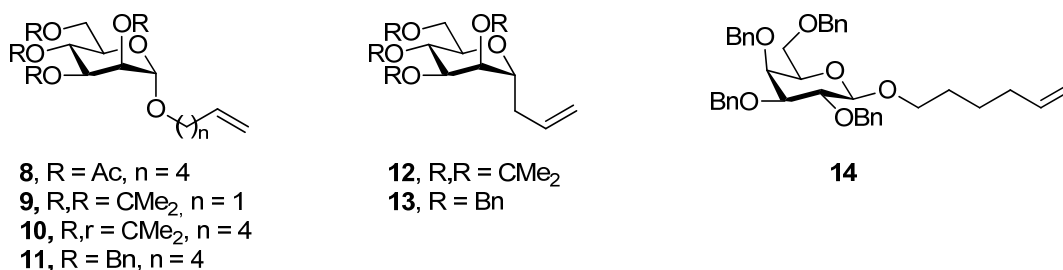
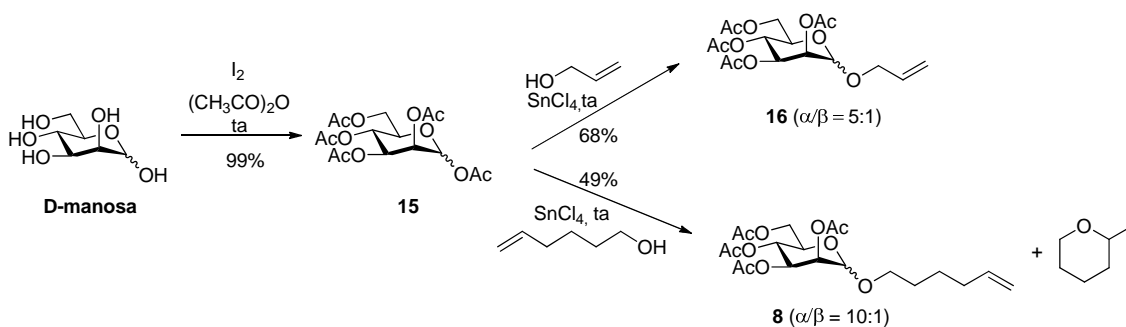


Figura 10

Empezamos la síntesis de estos compuestos a partir de los correspondientes monosacáridos peracetilados. La acetilación de D-manosa con anhídrido acético catalizada por yodo¹³¹ dió lugar al compuesto **15** como mezcla de anómeros que no es necesario separar (Esquema 12). La glicosilación de **15** con alcohol alílico o con 6-hexenol utilizando tetracloruro de estaño¹³² como promotor dio lugar a los glicósidos **16** y **8**, respectivamente, como mezcla de anómeros con rendimientos moderados. Debido a la dificultad de separación de los anómeros α y β de los citados compuestos, decidimos cambiar los grupos protectores por otros grupos que confirieran una mayor rigidez a la molécula esperando facilitar así la separación cromatográfica.

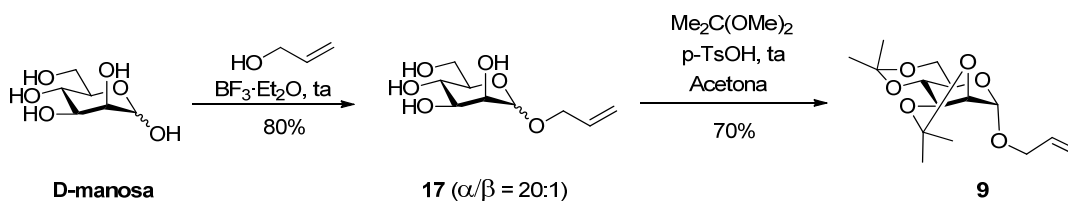


Esquema 12

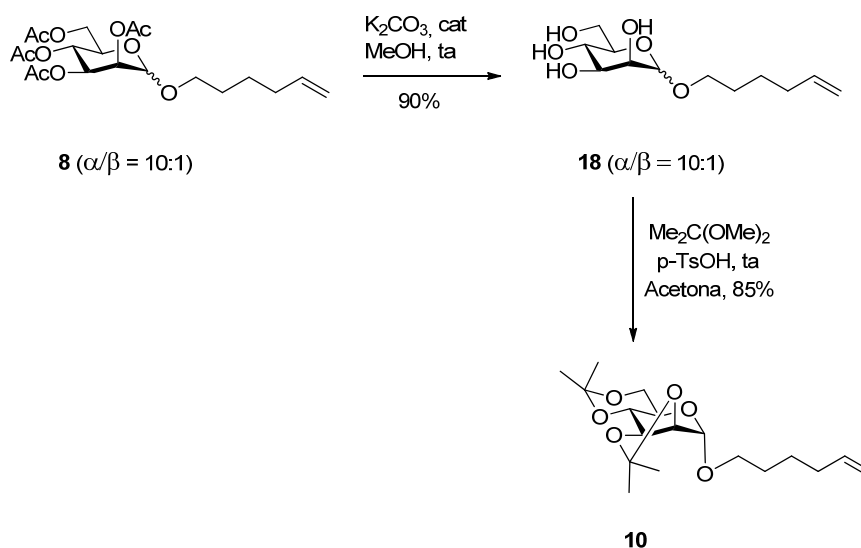
¹³¹ Kartha, K. P.; Field, R. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11753.

¹³² a) RajanBabu, T. V.; Fukunaga, T.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1759. b) Whistler, R. L.; BeMiller, J. N. *Methods in Carbohydrate Chemistry*. Vol VIII. Hanessian, S.; Banoub, J. 243-245. Academic Press: New York.

Con este objetivo, se empleó una ruta de síntesis más corta para introducir el grupo aliloxi en la posición anomérica mediante glicosilación directa de D-manosa, con alcohol alílico catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 13).¹³³ Se obtuvo así el α -alil D-manósido **17** con buen rendimiento y alta diastereoselectividad (α/β 20:1). La protección subsiguiente de los grupos hidroxilo como isopropilidén acetales mediante reacción con dimetoxipropano en acetona catalizada por ácido *p*-toluensulfónico¹³⁴ dio lugar al compuesto **9**, como mezcla de anómeros que pudieron separarse fácilmente mediante cromatografía en columna.



Para separar los anómeros del derivado de 6-hexenol **8**, se procedió a su desacetilación¹³⁵ para dar **18**, seguida de la protección de los hidroxilos como isopropilidén acetales para dar **10** como un anómero puro tras separación cromatográfica, como en el caso anterior (Esquema 14).

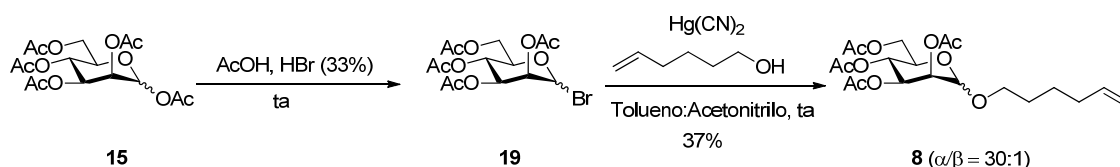


¹³³ Pekari, K.; Tailler, D.; Weingart, R.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7432.

¹³⁴ Gigg, J.; Gigg, R.; Payne, S.; Conant, R. *Carbohydr. Res.* **1985**, 141, 91.

¹³⁵ Ye, X.-S.; Wong, C-H. *J. Org. Chem.* **2000**, 68, 2410.

Sin embargo, el bajo rendimiento global de **10** obtenido mediante esta ruta (4 etapas, 37 % global) nos indujo a ensayar rutas alternativas. La etapa de menor rendimiento fue la glicosilación de **15** con 6-hexenol. El bajo rendimiento obtenido se debe en gran medida a la competencia con una reacción secundaria consistente en la ciclación del 6-hexenol a 2-metiltetrahidropirano, posiblemente catalizada por el ácido clorhídrico procedente de la descomposición de SnCl_4 .¹³⁶ Para evitar esta reacción secundaria decidimos emplear un método de glicosilación en condiciones más suaves a partir del bromuro de glicosilo **19** (Esquema 15) empleando $\text{Hg}(\text{CN})_2$ como promotor.¹³⁷ Se obtuvo así el glicósido **8** como mezcla de anómeros ($\alpha/\beta = 30:1$); pero con bajo rendimiento. Los anómeros de **8** pudieron separarse nuevamente por cromatografía en columna tras su conversión en el derivado **10**, como se explicó anteriormente.



Esquema 15

Ensayamos también una ruta más corta para la preparación de **10** (Esquema 16). La protección de la D-manosa como 2,3:4,6-di-O-isopropilidenacetal **20**, siguiendo un método descrito,¹³⁸ seguida de la reacción con tricloroacetnitrilo catalizada por la base soportada PS-DBU,¹³⁹ dio el tricloroacetimidato de glicosilo **21** de forma cuantitativa y sin requerir purificación cromatográfica. La glicosilación de **21** con 6-hexenol catalizada por TMSOTf ¹⁴⁰ dio el glicósido **10** con rendimiento moderado como mezcla de anómeros ($\alpha/\beta = 15:1$).

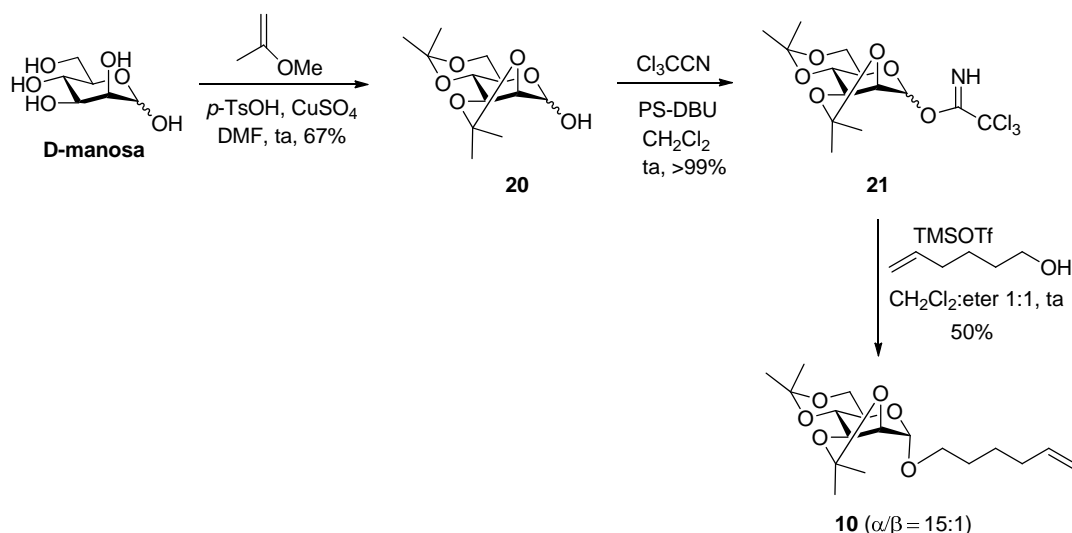
¹³⁶ Dzudza, A.; Marks, T. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1523.

¹³⁷ Lin, C. C.; Yeh, Y. C.; Yang, C. Y.; Chen, C. L.; Chen, G. F.; Chen, C. C.; Wu, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3508.

¹³⁸ Drew, K. N.; Gross, P. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 509.

¹³⁹ Chiara, J. L.; Encinas, L.; Díaz, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2445.

¹⁴⁰ Basten, J.E.; Dreef-Tromp, C. M.; Wijs, B.; Boeckel, C. A. *Biorg. Med. Chem.* **1998**, *8*, 1201.



Sin embargo, en esta reacción se forma también el furanósido **10a** (Figura 11) como producto secundario, como consecuencia de la isomerización de los grupos acetales promovida por el ácido de Lewis (TMSOTf) en presencia del alcohol. El rendimiento de este compuesto aumenta considerablemente al aumentar la cantidad de alcohol empleada en la reacción de glicosilación.

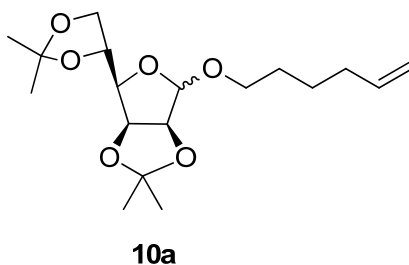


Figura 11

Con la finalidad de encontrar mejores procedimientos para conseguir el derivado **18**, se ensayaron reacciones de glicosilación directa (Fischer) de la D-manosa utilizando condiciones térmicas estándar y microondas. En el primer caso, se utilizó la resina fuertemente ácida Amberlita IR-120H⁺ (Tabla 6, entradas 1-2)¹⁴¹ como promotor utilizando THF/DMF como disolvente, a una temperatura de 80 °C durante 24 horas o bien durante 30 minutos con irradiación de microondas. En ambos casos la reacción dio lugar a una mezcla compleja de compuestos, siendo **18** minoritario. Al utilizar el cloruro

¹⁴¹ Danez, C.; Bouquillon, S.; Harakat, D.; Genin, F.; Muzart, J.; Pezron, J.; Komunjer, L. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 154.

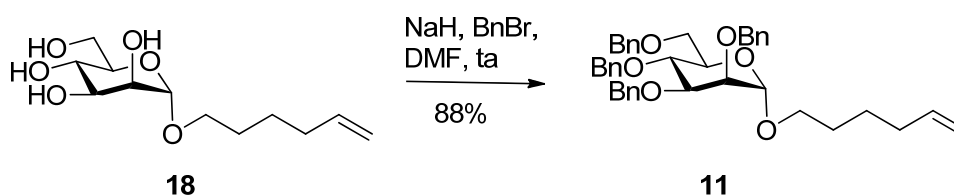
de acetilo tanto a reflujo (100 °C durante 30 horas) como utilizando microondas (100 °C durante 30 min.) se obtuvieron rendimientos similares del orden del 25% (Tabla 6, entrada 3-4). Por último la reacción con la que se obtuvieron mejores rendimientos fue la que utiliza como promotor el ácido canforsulfónico en dioxano, calentando con microondas durante tres ciclos de 10 minutos a 120 °C (Tabla 6, entrada 5).¹⁴²

Tabla 6. Glicosilación directa de Fischer.

18

Entrada	Condiciones	Rdto (%)
1	Amberlita IR-120 H ⁺ , THF/DMF, 80 °C, 24h.	-
2	Ambertlita IR-120 H ⁺ , THF/DMF, 80 °C (MW) 0.5 h.	-
3	AcCl, dioxano, 100 °C, 30 h.	25
4	AcCl, dioxano, 100 °C (MW), 3×10 min.	27
5	CSA, dioxano, 120 °C (MW), 3×10 min.	45

El derivado tetrabencilado de manosa **11** se obtuvo mediante bencilación de los grupos hidroxilos de **18** siguiendo métodos descritos (Esquema 17).

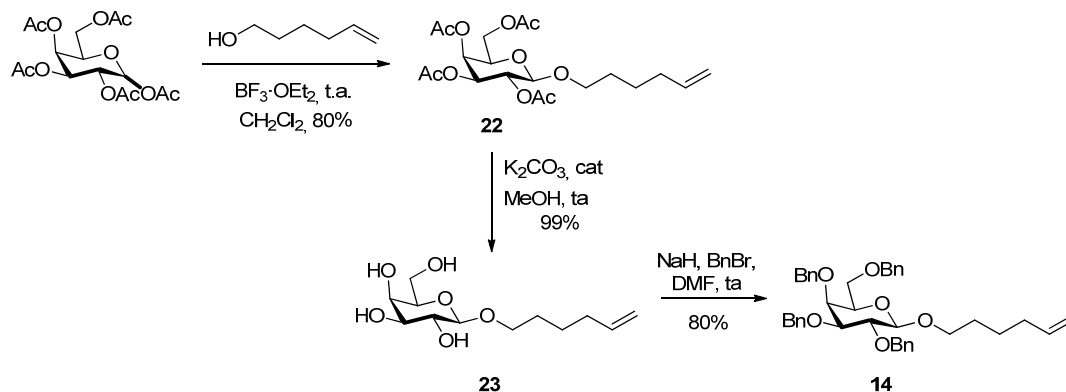


Esquema 17

La síntesis de los β-D-galactósidos se realizó mediante glicosilación de la D-galactosa peracetilada con 6-hexenol utilizando BF₃·OEt₂ como promotor dando lugar al

¹⁴² Bornaghi, L.; Poulsen, S.A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3485.

glicósido **22**, con un rendimiento del 80% como mezcla de anómeros ($\alpha/\beta = 1:20$), separables por cromatografía (Esquema 18). El derivado **22** se desacetiló con K_2CO_3 en $MeOH$ ¹³⁵ y los grupos hidroxilos se protegieron como éteres bencílicos dando lugar al derivado perbencilado **14**.

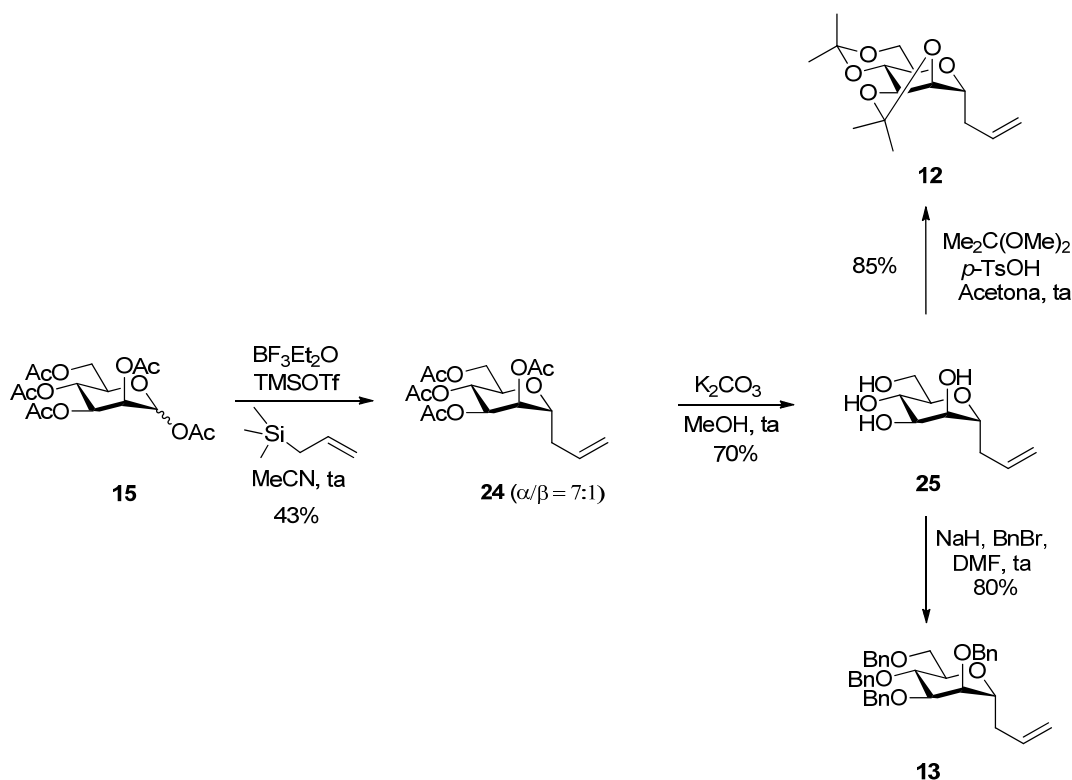


Esquema 18

La síntesis de los C-glicósidos **12** y **13** se llevó a cabo a partir de D-manosa peracetilada, siguiendo un método descrito (Esquema 19).¹⁴³ El tratamiento de **15** con aliltrimetilsilano en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ y TMSOTf como catalizadores rindió el C-glicósido **24** como mezcla de anómeros ($\alpha/\beta = 7:1$) separables por cromatografía. El isómero mayoritario se transformó en el correspondiente diisopropiliden acetal **12** y en el compuesto perbencilado **13**. La mezcla de los dos ácidos de Lewis aumenta de forma sinérgica la actividad de ambos por formación de $BF_2OTf \cdot OEt_2$, que resulta ser un ácido de Lewis más potente que cualquiera de los dos componentes.¹⁴⁴

¹⁴³ Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682.

¹⁴⁴ Myers, E. L.; Butts, C. P.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2006**, 4434.



Esquema 19

3.2.3. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis cruzada de alquenos en condiciones térmicas normales

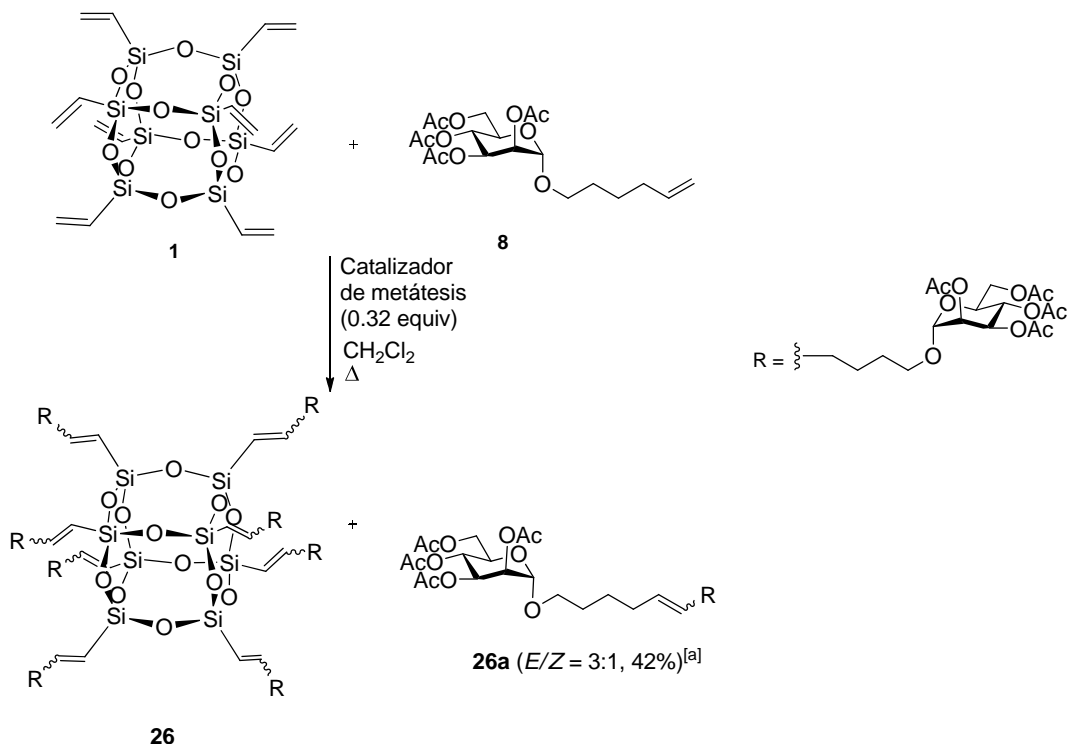
Empezamos el estudio de la reacción de metátesis cruzada (CM) con el derivado de POSS **1** y el derivado de D-manosa peracetilado **8** (Figura 10), que presenta una cadena de seis átomos de carbono por lo que, a priori, la reacción debería estar más favorecida por existir un menor impedimento estérico en las proximidades del grupo vinilo terminal. Atendiendo a la clasificación de olefinas según su reactividad propuesta por Grubbs y col.,¹²⁴ estábamos utilizando una olefina de tipo III, que no sufre homodimerización (el octavinil-POSS **1**), y una olefina de tipo I (vinil-derivado **8**), que sufre homodimerización rápida y donde los homodímeros correspondientes son reactivos, por lo que la CM debería ser selectiva (heterodimerización >> homodimerización).

Para estos primeros experimentos, ensayamos los catalizadores de metátesis de Grubbs I, Grubbs II, Hoveyda-Grubbs y Schrock (Figura 9). Se empleó un exceso del alqueno **8** (16 equiv) y CH_2Cl_2 y tolueno como disolventes y se renovó la atmósfera de argón del matraz periódicamente para evitar la acumulación de etileno y desplazar el

equilibrio de la metátesis a la formación de producto. La cantidad de catalizador que se utilizó fue de un 4% molar por grupo vinilo del POSS **1**,¹²⁵ excepto en los casos en los que se usó el catalizador de Grubbs I en los que fue necesario añadir hasta un 15% molar por grupo vinilo del POSS **1** repartido en tres adiciones sucesivas para conseguir una conversión razonable. En todas las reacciones se formó el producto de homometátesis (dímero) del vinil derivado del carbohidrato correspondiente, sin observarse la presencia de dímeros, oligómeros o polímeros de POSS.¹²⁵ Los crudos de reacción se analizaron mediante ¹H RMN y MALDI-TOF para determinar el grado de sustitución.

Llevando a cabo la reacción en condiciones térmicas a 50 °C no se obtuvo el derivado **26** octafuncionalizado esperado sino solo una mezcla de productos parcialmente funcionalizados debido al considerable aumento de la congestión estérica alrededor de los grupos vinilo de **1** conforme aumenta el grado de funcionalización con la reacción. De todos los catalizadores ensayados, el que mejor resultado dio fue el Grubbs II (Tabla 7, entradas 2-3), mientras que el de Schrock no dio ningún producto de metátesis (Tabla 7, entrada 4). El grado de funcionalización no mejoró aumentando el tiempo de reacción (Tabla 7, entradas 2-3). Esto parece indicar que la reacción necesita unas condiciones más enérgicas para obtener el producto final octafuncionalizado.

Tabla 7. Preparación de los glico-POSS **26**, mediante reacción de metátesis cruzada de alquenos en condiciones térmicas normales.



Entrada	Catalizador	T ($^{\circ}\text{C}$) ^[b]	t (h)	Rendimiento ^[c]
1	Grubbs I	50	140	Mezcla de glico-POSS con 2-5 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 4 unidades)
2	Grubbs II	50	72	Mezcla de glico-POSS con 3-7 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 5 unidades)
3	Grubbs II	50	128	Mezcla de glico-POSS con 3-7 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 5 unidades)
4	Schrock	50	137	No hay reacción
5	Hoveyda-Grubbs	50	140	Mezcla de glico-POSS con 3-6 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 4 unidades)

^[a] Calculado en relación al alqueno **8** de partida. El dato corresponde a la entrada 2. ^[b] Temperatura del baño de reacción. ^[c] El número de sustituciones se ha determinado mediante análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF.

3.2.4. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis cruzada de alquenos con activación por ultrasonidos

Los ultrasonidos (US) promueven las reacciones orgánicas acortando los tiempos de reacción.¹⁴⁵ Son una manera eficaz de aplicar una fuerza mecánica en disolución mediante ondas de presión, de forma que se puedan activar catalizadores que se encuentran en una forma latente, menos eficaz y más estable que en su forma activa.¹⁴⁶ Este puede ser el caso de los alquilidenos de rutenio empleados como catalizadores de metátesis, en los que el estado activo se obtiene por disociación de uno de sus ligandos.¹⁴⁷ Existen ejemplos en la bibliografía en los cuales se ha visto una reducción significativa de los tiempos de reacción en CM¹⁴⁸ y ROCM¹⁴⁹ utilizando ultrasonidos. Por esta razón y debido a los malos rendimientos observados usando condiciones térmicas normales, estudiamos el empleo de ultrasonidos. Para ello, hicimos reaccionar el compuesto **1** con el derivado de D-galactosa **14**, utilizando los catalizadores de metátesis Grubbs I, II y Hoveyda-Grubbs (Tabla 8). Se utilizó en estos ensayos un derivado de carbohidrato protegido con grupos éter en vez de grupos éster que tienen un mayor carácter básico y podrían influir negativamente en el ciclo catalítico de la reacción mediando procesos de quelación con el metal.¹⁵⁰ En este caso, tampoco se obtuvo el glico-POSS octasustituido **27**, aunque sí se obtuvo un mayor grado de funcionalización utilizando el mismo catalizador a tiempos de reacción más cortos que en la reacción térmica a la misma temperatura. En esta tabla podemos observar que el catalizador que mejor funcionó es también el Grubbs II (Tabla 8, entrada 1, 3-5).

¹⁴⁵ Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* 2006, **35**, 2,

¹⁴⁶ Piermattei, A.; Karthikeyan, S.; Sijbesma, R. P. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 133.

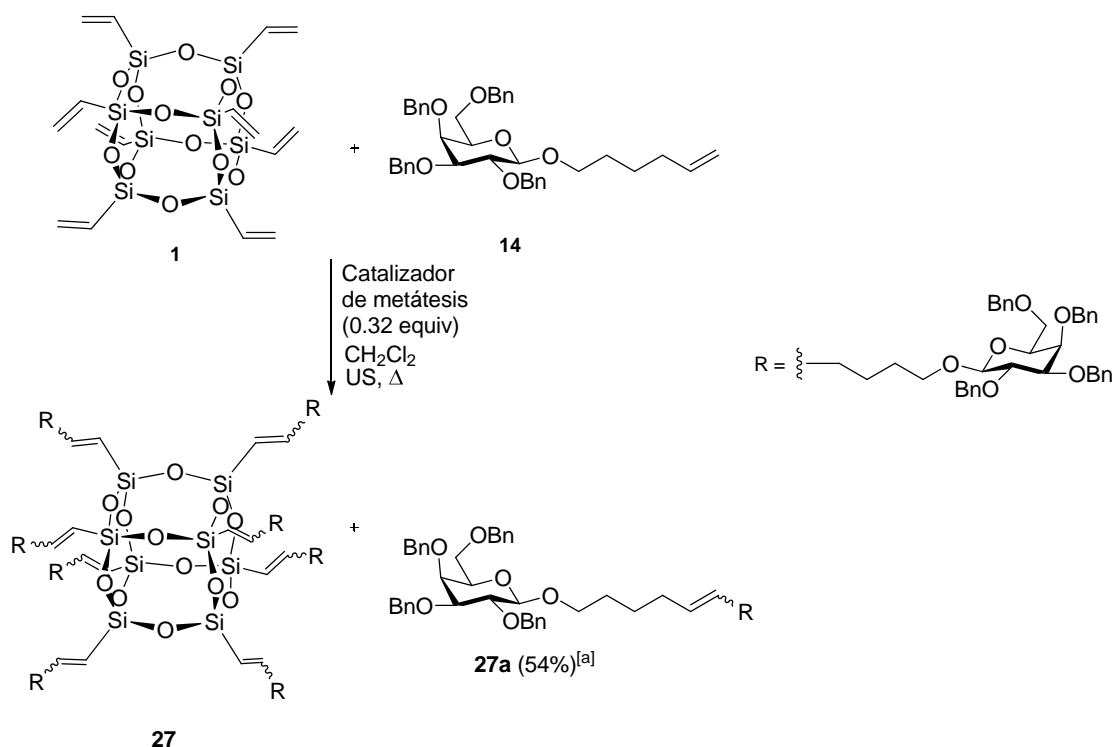
¹⁴⁷ a) Slugovc, C.; Bartscher, D.; Stelzer, F.; Mereiter K. *Organometallics* **2005**, *24*, 2255. b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

¹⁴⁸ Aime, S.; Gianolio, E.; Palmisano, G.; Robaldo, B.; Barge, A.; Boffa, L.; Cravotto, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1124.

¹⁴⁹ Mihovilovic, M. D.; Grätzl, B.; Kandioller, W.; Snajdrova, R.; Muskotál, A.; Bianchi, D. A.; Stanetty, P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 463.

¹⁵⁰ Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Veldhuizen, J. J. V.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8.

Tabla 8. Preparación del glico-POSS **27**, mediante reacción de metátesis cruzada de alquenos con activación de ultrasonidos.



Entrada	Catalizador	T (°C) ^[b]	US	t (h)	Rendimiento ^[c]
1	Grubbs II	40	no	30	Mezcla de glico-POSS con 6-8 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 7 unidades)
2	Grubbs I	40	sí	15	Mezcla de glico-POSS con 5-7 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 6 unidades)
3	Grubbs II	40	sí	15	Mezcla de glico-POSS con 5-8 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 7 unidades)
4	Grubbs II	80	no	72	Mezcla de glico-POSS con 4-7 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 5 unidades)
5	Grubbs II	80	sí	30	Mezcla de glico-POSS con 5-8 unidades de carbohidrato (mayoritario 7-8)
6	Hoveyda-Grubbs	80	no	72	Mezcla de glico-POSS con 4-6 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 5 unidades)
7	Hoveyda-Grubbs	80	sí	30	Mezcla de glico-POSS con 4-6 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 5 unidades)

^[a] Calculado en relación al alqueno **14** de partida. El dato corresponde a la entrada 5. ^[b] Temperatura del baño de reacción. ^[c] El número de sustituciones se ha determinado mediante análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF.

En los casos en los que se utilizaron ultrasonidos (Tabla 8, entradas 2, 3, 5 y 7) no se observó una mejoría apreciable de los rendimientos de reacción, pero sí se observó (TLC) que la formación de los productos parcialmente sustituidos era mucho más rápida que en ausencia de ultrasonidos. No obstante la necesidad de tiempos tan largos de reacción y el hecho de que tampoco se consiguió una reacción completa nos llevó a buscar unas condiciones de reacción alternativas.

3.2.5. Síntesis de neoglicoconjugados de POSS mediante reacciones de metátesis cruzada de alquenos en condiciones de irradiación de microondas

Otra forma de promover las reacciones de metátesis de alquenos es la irradiación mediante microondas.¹⁵¹ Como era de esperar, hay un beneficio considerable debido a las altas temperaturas que se pueden alcanzar rápidamente con las condiciones de irradiación de microondas y la utilización de catalizadores térmicamente estables, como es el caso de los que contienen carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos del metal. La RCM ha sido la reacción de metátesis en la que más se ha estudiado el efecto de la irradiación de microondas y se puede concluir que el aumento de la eficiencia es debido a un efecto puramente térmico.¹⁵² En el caso de CM existen numerosos ejemplos en los que se observa un aumento de la eficiencia de la reacción utilizando microondas en los casos donde se necesitan usar alquenos deficientes en electrones¹⁵³ o que portan grupos básicos.^{154,155} Gestwicki y col.¹⁵⁶ han estudiado el efecto de la irradiación de microondas en función del disolvente en la reacción de metátesis cruzada en un sistema altamente funcionalizado y observaron la necesidad de utilizar temperaturas de hasta 150 °C con el catalizador de Grubbs II.

Realizamos ensayos comparativos de los experimentos llevados a cabo en condiciones térmicas normales y en microondas con el compuesto **10** (Figura 10). Se observó que a medida que se aumenta la temperatura el grado de funcionalización aumenta (Tabla 9, entradas 1-3). De esta forma pudimos obtener el glico-POSS **28** con

¹⁵¹ a) Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125. b) Aitken, S. G.; Abell, A. D. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 3. c) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron.* **2009**, 63, 3325.

¹⁵² a) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9136. b) Yang, C. M.; Murray, W. V.; Wilson, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1783.

¹⁵³ Bargiggia, F. C.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9636.

¹⁵⁴ Fustero, S.; Jimenez, D.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6700.

¹⁵⁵ Chapman, R. N.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5825.

¹⁵⁶ Marinec, P. S.; Evans, C. G.; Gibbons, G. S.; Tarnowski, M. A.; Overbeek, D. L.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5763.

un 80% de rendimiento cuando se calentó con microondas a 130 °C en tubo cerrado, renovando la atmósfera con argón cada 30 min para eliminar el etileno formado (Tabla 9, entrada 4). Se observó que al aumentar el intervalo de renovación de la atmósfera de argón a 10 h no variaron los rendimientos de reacción (Tabla 9, entrada 5). Además, al igual que ocurría en el caso del carbohidrato peracetilado **8**, no se observó la formación de ningún producto de metátesis utilizando el catalizador de Schrock (Tabla 9, entrada 6). En este caso, el catalizador de Grubbs I sí resultó efectivo para la formación del glico-POSS **28** aunque el rendimiento fue menor que cuando se utilizó Grubbs II y se necesitó un 15% del catalizador por grupo vinilo del compuesto **1** para que la reacción fuese completa. La formación del producto final se confirmó por MALDI-TOF y por ^1H RMN (Figura 12), observando la completa desaparición de las señales del grupo vinilo de **1**.

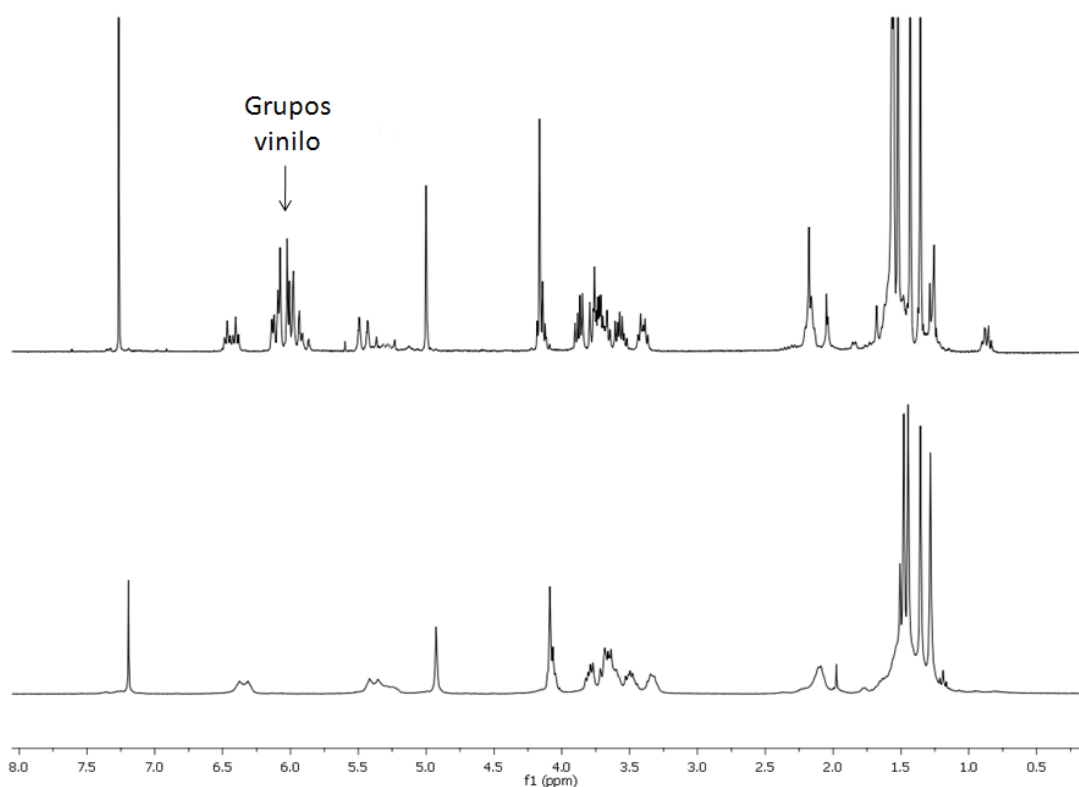
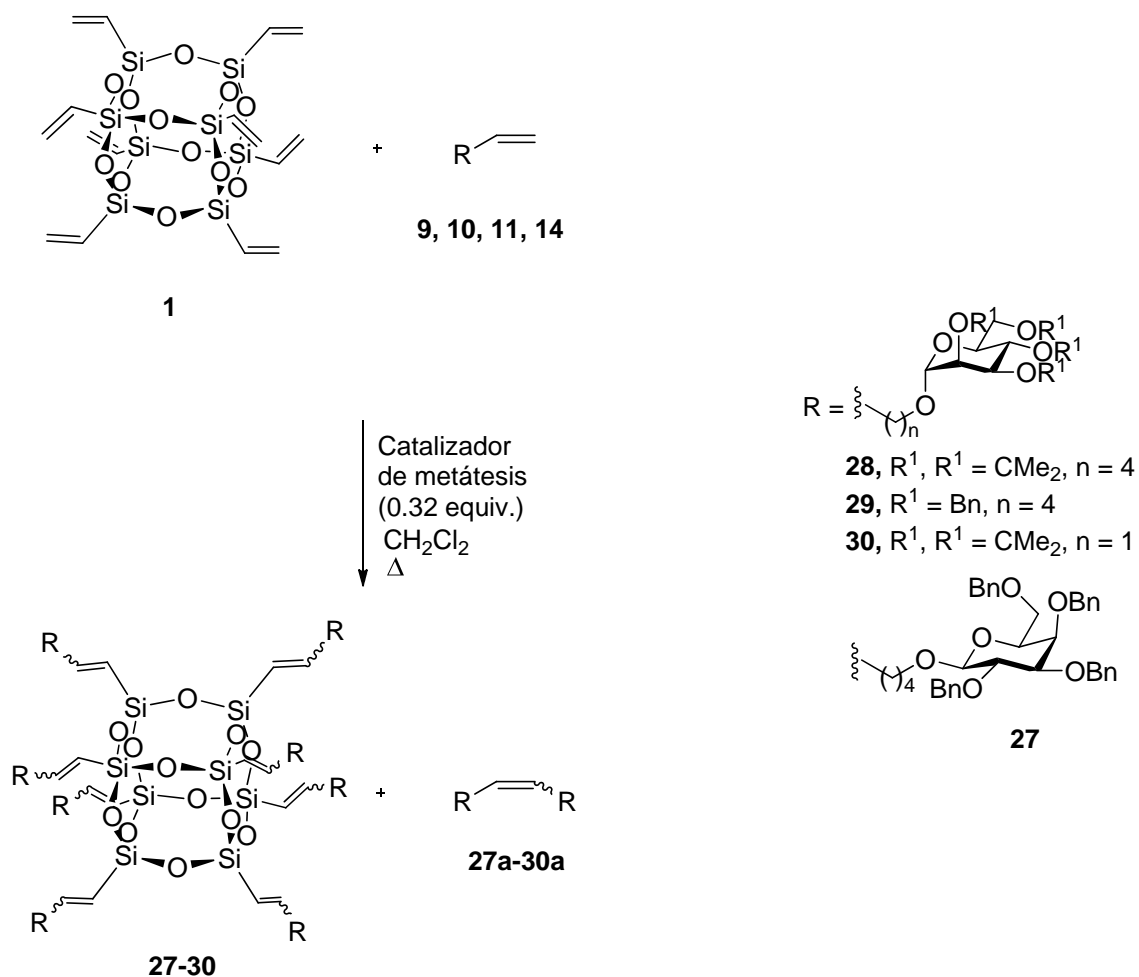


Figura 12. Espectros de ^1H RMN del glico-POSS parcialmente sustituido **28** (arriba) y del glico-POSS totalmente sustituido **28** (abajo).

Tabla 9. Preparación de los glico-POSS **27-30**, mediante reacción de metátesis cruzada de alquenos.



Entrada	Alqueno	Catalizador	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Rendimiento ^[a]
1	10	Grubbs II	50 ^[b]	144	Mezcla de glico-POSS con 3-6 unidades de carbohidrato
2	10	Grubbs II	80 MW	8 ^[c]	Mezcla de glico-POSS con 6-8 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 7 unidades)
3	10	Grubbs II	100 MW	8 ^[c]	Mezcla de glico-POSS con 6-8 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 7 unidades)
4	10	Grubbs II	130 MW	8 ^[c]	80%
5	10	Grubbs II	130 MW	20 ^[d]	77% ^[e]
6	10	Schrock	50 ^[b]	200	No hay reacción
7	10	Grubbs I	100	8 ^[d]	56% ^[f]

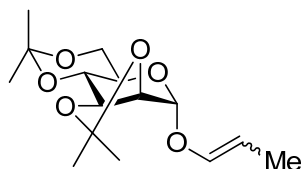
Tabla 9. (continuación)

Entrada	Alqueno	Catalizador	T (°C)	t (h)	Rendimiento ^[a]
8	14	Grubbs II	100 MW	20 ^[d]	Mezcla de glico-POSS con 6-8 unidades de cabohidrato
9	14	Grubbs II	130 MW	20 ^[d]	79%
10	11	Grubbs II	130 MW	20 ^[d]	82% ^[g]
11	9	Grubbs II	100 MW	20 ^[d]	Mezcla de glico-POSS con 2-6 unidades de carbohidrato
12	9	Grubbs II	135 MW	20 ^[d]	Mezcla de glico-POSS con 4-6 unidades de carbohidrato ^[h]
13	8	Grubbs II	135 MW	20 ^[d]	Mezcla de glico-POSS con 3-7 unidades de carbohidrato

^[a] El número de sustituciones se ha determinado mediante análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF. ^[b] Temperatura del baño de reacción. ^[c] Renovación de la atmósfera de argon cada 30 min. ^[d] Renovación de la atmósfera de argon cada 10 h. ^[e] El dímero **28a** se obtuvo con un 39% de rendimiento calculado con respecto al alqueno **10**. ^[f] Se utilizó un 15% de catalizador de Grubbs I por cada grupo vinilo de **1**. ^[g] El dímero **29a** se obtuvo con un 43% de rendimiento calculado con respecto al alqueno **11**. ^[h] El dímero **30a** se obtuvo con un 40% de rendimiento calculado con respecto al alqueno **9**.

Se repitieron los ensayos con el derivado perbencilado de D-galactosa **14** (Tabla 9, entradas 8-9), empleando solamente condiciones de microondas. En este caso sí que se obtuvo el glico-POSS **27** con rendimientos elevados a diferencia de las reacciones ensayadas en condiciones térmicas normales o con ultrasonidos (Tabla 8) y al igual que el caso del glico-POSS **28** la sustitución solamente es completa cuando la temperatura empleada fue de 130 °C. El glico-POSS **29** se obtuvo en las condiciones optimizadas con buenos rendimientos, empleando el derivado de D-manosa perbencilado **11** (Tabla 9, entrada 10). En la reacción con el alil D-manósido **9** se obtuvo solo una mezcla de POSS parcialmente funcionalizados, sin que se observara la formación del derivado octasustituido esperado **30** (Tabla 9, entradas 11-12). El manósido de partida se transformó mayoritariamente en una mezcla del producto de homometátesis (40%) y del enol éter **9a** (36%, E/Z = 3:1, Figura 13) resultante de la isomerización del doble enlace alílico promovida probablemente por hidruros de rutenio formados por la descomposición térmica del catalizador de metátesis.¹⁵⁷

¹⁵⁷ Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5793.



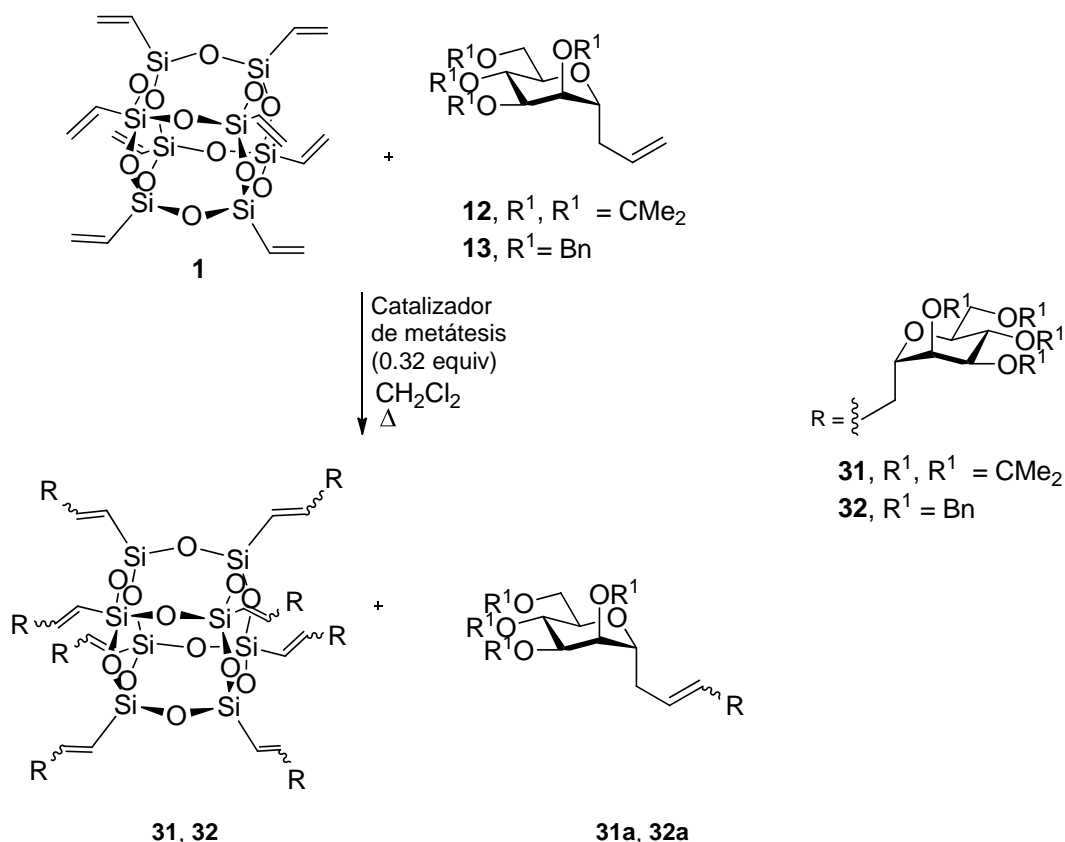
9a

Figura 13

En las reacciones de metátesis con el derivado de D-manosa peracetilado **8**, no se obtuvo el glico-POSS **26** (Tabla 9, entrada 13); aún utilizando microondas a 130 °C durante 30 h, tan sólo se formó una mezcla de glico-POSS debido probablemente a la presencia de los grupos acetatos básicos.

En el caso de la reacción de metátesis con el C-glicósido de D-manosa **12**, las mejores condiciones fueron aquellas en las que se utilizó el catalizador de Grubbs II, irradiando con microondas a 130 °C, obteniendo el glico-POSS **31** con un rendimiento del 60% (Tabla 10, entrada 2). En este caso, a diferencia de los derivados de 5-hexenilo, observamos que el catalizador de Grubbs I resultaba ineficaz para la obtención del producto octasustituido en las mismas condiciones (Tabla 10, entrada 3). De forma análoga, se obtuvo el glico-POSS **32** a partir del C-glicósido derivado de D-manosa **13**, análogo perbencilado (Tabla 10, entrada 4).

Tabla 10. Preparación de los glico-POSS **31** y **32** mediante reacción de metátesis cruzada de alquenos.



Entrada	Alqueno	Catalizador	T (°C)	t (h)	Rendimiento ^[a]
1	12	Grubbs II	120 MW	8 ^[b]	Mezcla de glico-POSS con 5-8 unidades de carbohidrato (mayoritario el de 7 unidades)
2	12	Grubbs II	135 MW	20 ^[c]	60% ^[d]
3	12	Grubbs I	100 MW	20 ^[c]	Mezla de glico-POSS con 2-5 unidades de carbohidrato ^[e]
4	13	Grubbs II	135 MW	20 ^[c]	52% ^[f]

^[a] El número de sustituciones se ha determinado mediante análisis por espectrometría de masas MALDI-TOF. ^[b] Renovación de la atmósfera de argon cada 30 min. ^[c] Renovación de la atmósfera de argon cada 10 h. ^[d] El dímero **31a** se obtuvo con un 43% de rendimiento calculado con respecto al alqueno **12**. ^[e] Se utilizó un 15% de catalizador de **Grubbs I** por cada grupo vinilo de **1**. ^[f] El dímero **32a** se obtuvo con un 40% de rendimiento calculado con respecto al alqueno **13**.

Un problema práctico en las reacciones de metátesis es la eliminación de las impurezas de rutenio de los productos finales. Se ensayaron distintos métodos descritos

para facilitar esta purificación. El tratamiento del crudo de reacción con DMSO al aire¹⁵⁸ no dio resultados satisfactorios en nuestro caso. Sin embargo, la adición de di(etilenglicol)vinil éter (4 equiv/equiv de catalizador de metátesis) tras la reacción de metátesis seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora y purificación cromatográfica en columna de gel de sílice sí proporcionó los productos puros libres de impurezas de metal.¹⁵⁹

Las altas temperaturas necesarias para que la reacción de metátesis cruzada fuera completa podrían producir la isomerización del grupo vinilo terminal de los carbohidratos de partida al correspondiente 1-metilalqueno, reacción catalizada por hidruros de rutenio producidos por la descomposición del catalizador de metátesis en condiciones térmicas.^{160,161} Estos 1-metilalquenos podrían a su vez participar en la reacción de metátesis cruzada generando glico-POSS finales con cadenas más cortas. Los datos de ESI-MS y de ¹H y ¹³C RMN de los productos de homometátesis nos permitieron descartar esta posibilidad, a pesar de las altas temperaturas y elevados tiempos de reacción empleados.

Todos los glico-POSS sintetizados se obtuvieron como mezclas estadísticas de alquenos *E/Z*, lo que se tradujo en un ensanchamiento de las señales de los espectros de ¹H RMN que imposibilitó determinar la relación de isómeros.

3.2.6. Reducción y desprotección de los glico-POSS cubo-octaméricos obtenidos por reacciones de metátesis

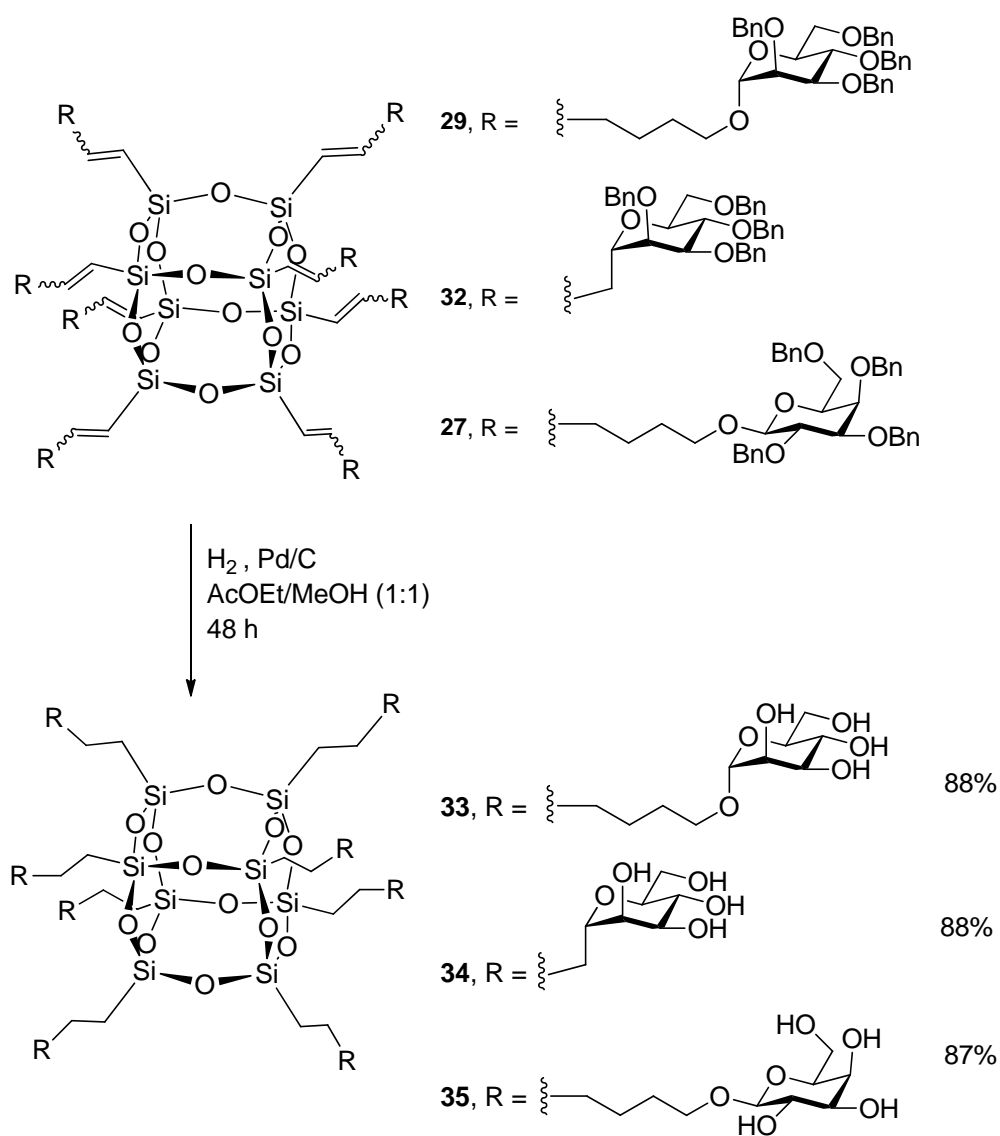
La reducción de los dobles enlaces de los glico-POSS preparados mediante metátesis cruzada se llevó a cabo por hidrogenación catalizada por Pd/C (Esquema 20 y 21). En el caso de los glico-POSS **27**, **29** y **32** protegidos con grupos bencilos, se produjo la hidrogenólisis concomitante de éstos en las mismas condiciones de reacción, generando así los glico-POSS **33-35** desprotegidos (Esquema 20). En el caso de los glico-POSS **28** y **31**, fue necesaria la hidrólisis ácida posterior de los grupos acetales para dar finalmente los glico-POSS **33** y **34** desprotegidos (Esquema 21).

¹⁵⁸ Cho, J. H.; Kim, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531.

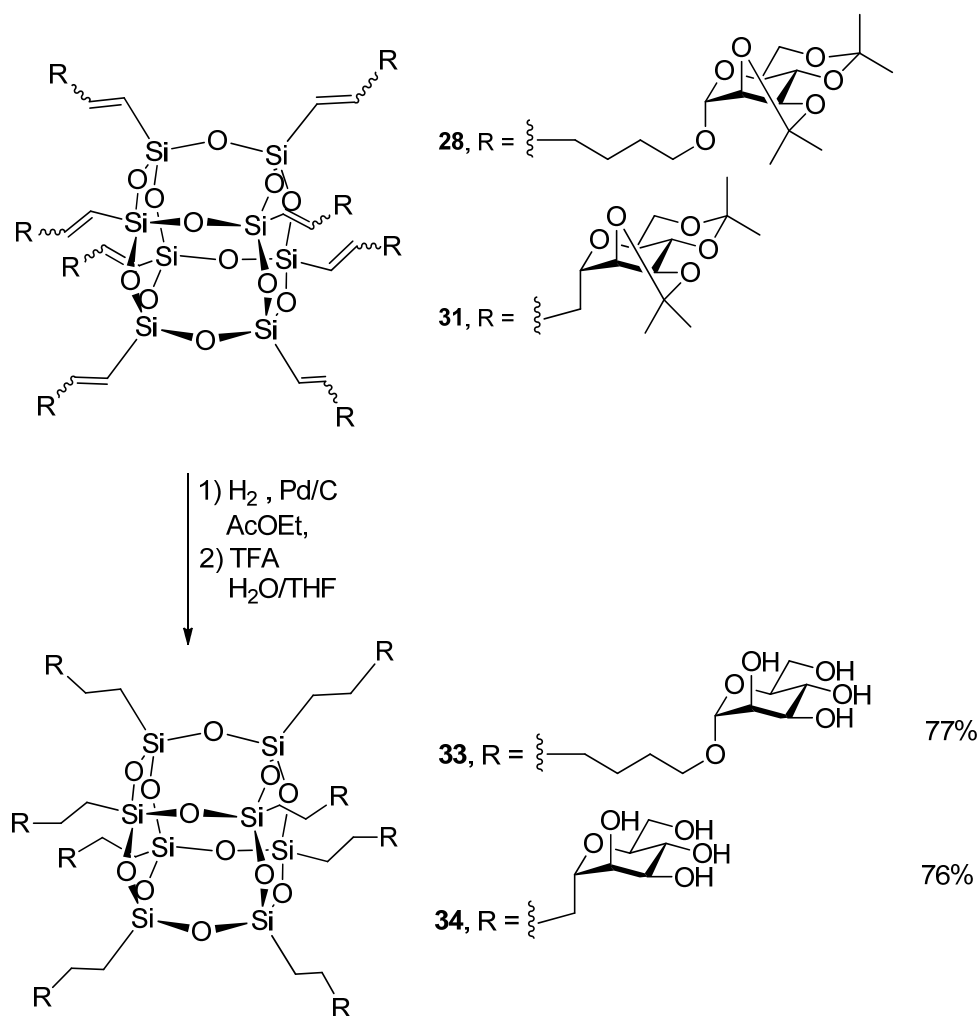
¹⁵⁹ Liu, W.; Nichols, P. J.; Smith, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6103.

¹⁶⁰ Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865.

¹⁶¹ Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414.



Esquema 20



Esquema 21

Los productos finales se caracterizaron mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, ¹H y ¹³C RMN y HMBC ²⁹Si-¹H, confirmando así la estructura cúbica completamente simétrica de estos compuestos. El desplazamiento químico observado para la señal de ²⁹Si RMN (-66.5 a -66.6 ppm) es el esperado para un POSS-T₈ con sustituyentes alquílicos en los átomos de Si (Figura 14).

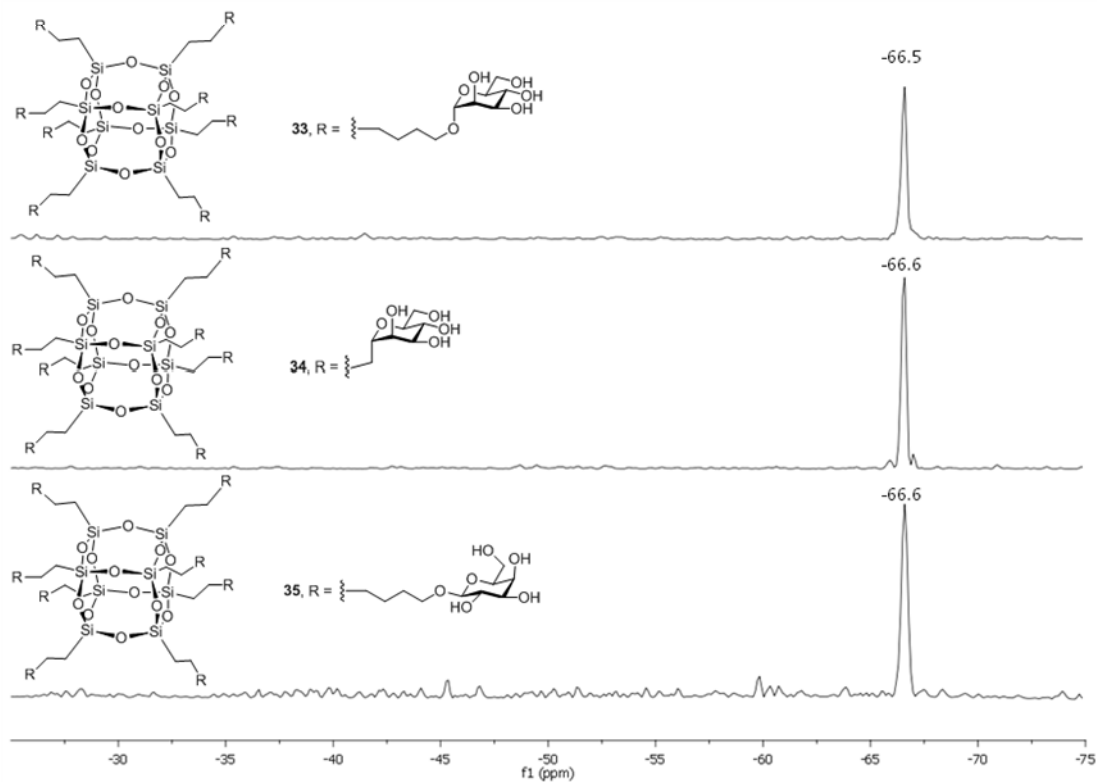


Figura 14. Proyecciones de HMBC ^{29}Si - ^1H RMN (CD_3OD) de los glico-POSS **33-35**.

4. Síntesis de glico-POSS mediante cicloadición 1,3- dipolar azida-alquino catalizada por Cu(I)

4.1. Antecedentes

La cicloadición térmica de alquinos terminales o internos con azidas orgánicas constituye la vía más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles (Esquema 22a). Se conoce desde hace más de un siglo y ha sido estudiada exhaustivamente por Huisgen durante los 1950-1970s.¹⁶² Es una reacción exotérmica que presenta una alta energía de activación por lo que estas reacciones son muy lentas en general incluso a altas temperaturas.¹⁶³ Los productos de reacción son una mezcla de 1,2,3-triazoles regioisoméricos 1,4- y 1,5-disustituídos. La cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por Cu(I) (CuAAC) fue descubierta simultáneamente por los grupos de Meldal¹⁶⁴ en Dinamarca y por Fokin y Sharpless¹⁶⁵ en EEUU. Este método permite la obtención exclusiva de los correspondientes 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos en contraste con las reacciones no catalizadas por cobre (Esquema 22b). La CuAAC es el primer ejemplo del concepto definido por Sharpless¹⁶⁶ como la química “click”. Este tipo de reacciones tienen idealmente las siguientes características:¹⁶⁷

- a) Son fáciles de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y mediante el uso de reactivos de fácil acceso.
- b) Son tolerantes a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases como sólido/líquido, líquido/líquido, o incluso sólido/sólido;
- c) Son altamente selectivas y regioespecíficas.
- d) Dan lugar a la formación del producto de reacción de forma cuantitativa.
- e) Son insensibles al oxígeno y al agua.
- f) La etapa de aislamiento del producto final es sencilla, idealmente sin necesidad de purificación cromatográfica.

En 2005 se descubrió que determinados complejos de ciclopentanodienil rutenio, (CpRuCl(PPh₃)₂, Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂, Cp^{*}RuCl(NDB); Cp = ciclopentadienil; Cp^{*} = pentametilciclopentadienil; NDB = norbornadieno) catalizaban la formación de

¹⁶² Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565.

¹⁶³ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210.

¹⁶⁴ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

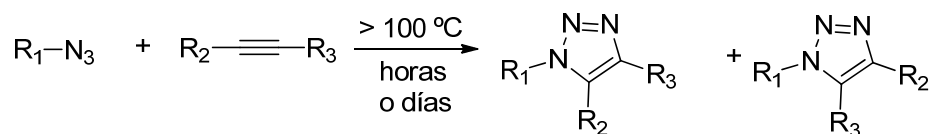
¹⁶⁵ a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 114, 2708. c) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.

¹⁶⁶ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

¹⁶⁷ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128.

triazoles 1,5-disustituídos a partir de azidas y alquinos terminales o internos¹⁶⁸ (RuAAC) (Esquema 22c).

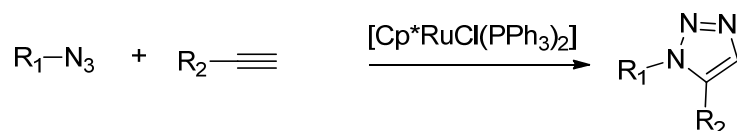
a) Cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino.



b) Cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC)



c) Cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por rutenio (RuAAC)



Esquema 22. Tipos de cicloadición azida-alquino.

Existen muchas aplicaciones de la reacción CuAAC que han sido objeto de numerosos artículos de revisión en los últimos años¹⁶⁹ y continuamente aparecen otras nuevas en diferentes campos.

4.1.1. Mecanismo de la reacción CuAAC

Aunque el mecanismo de la CuAAC no es aún del todo conocido, se ha propuesto un mecanismo por etapas (Esquema 23). Estudios recientes indican que es una reacción de segundo orden en cobre, cuando el cobre es catalítico, sin embargo si se aumenta la concentración del metal, se forman derivados menos reactivos, debido a la existencia de agregados.¹⁷⁰ Esto sugiere que existe un grupo de diferentes especies de acetiluros de Cu(I) cambiando termodinámicamente en disolución dependiendo de las condiciones de

¹⁶⁸ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

¹⁶⁹ a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278. b) Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958. c) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249. d) Fokin, V. V. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 775. e) Johnson, J. A.; Koberstein, J. T.; Finn, M. G.; Turro, N. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1052. f) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51. g) Wu, P.; Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 7. h) Meldal, M.; Tornøe, C.W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. i) Chemical Society Reviews ha dedicado recientemente un número temático a CuAAC y sus aplicaciones: *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221.

¹⁷⁰ Rodinov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.

reacción.¹⁷¹ Existen dudas con respecto a la naturaleza exacta del complejo activo implicado en el proceso catalítico. Los resultados más recientes indican que se trata de una especie con dos centros metálicos, uno o dos alquinos como ligandos y un grupo azida.¹⁷² El papel del segundo átomo de cobre no está bien establecido; éste podría actuar activando el grupo azida o bien en una posterior complejación al acetiluro de cobre.¹⁷³ El primer paso consiste en la coordinación del alquino al Cu(I) **A**, seguido de la desprotonación del alquino terminal por la presencia de una base para formar un acetiluro de cobre **B**. La coordinación del Cu al alquino **A** para dar un complejo- π disminuye el pK_a del alquino (hasta 9.8 unidades en agua), facilitando la desprotonación.¹⁷⁰ Ésta podría ser la razón por la que no es necesario utilizar una base en disolventes próticos. En algunos casos se ha observado la existencia de acetiluros de Cu(I) incluso a pH ácido.¹⁷⁴ Se ha observado que esta etapa es ligeramente endotérmica, pero si se realiza en agua es exotérmica, lo que confirma los datos experimentales de que esta reacción es más rápida en disolventes próticos. A continuación se produce un desplazamiento de un ligando del cobre generando un complejo azida-acetiluro como la especie con dos cobres **C**.¹⁷⁵ La consiguiente ciclación solo ha sido explorada teóricamente para especies monoméricas de cobre. En ella, la complejación de la azida activa el proceso hacia un ataque nucleófilo del carbono C-4 del acetiluro al N-3 de la azida generando el metalaciclo **D**. Finalmente se produce la contracción del anillo para dar **E** y la protólisis de éste para generar el triazol **F** completándose de esta manera el ciclo catalítico.¹⁶³

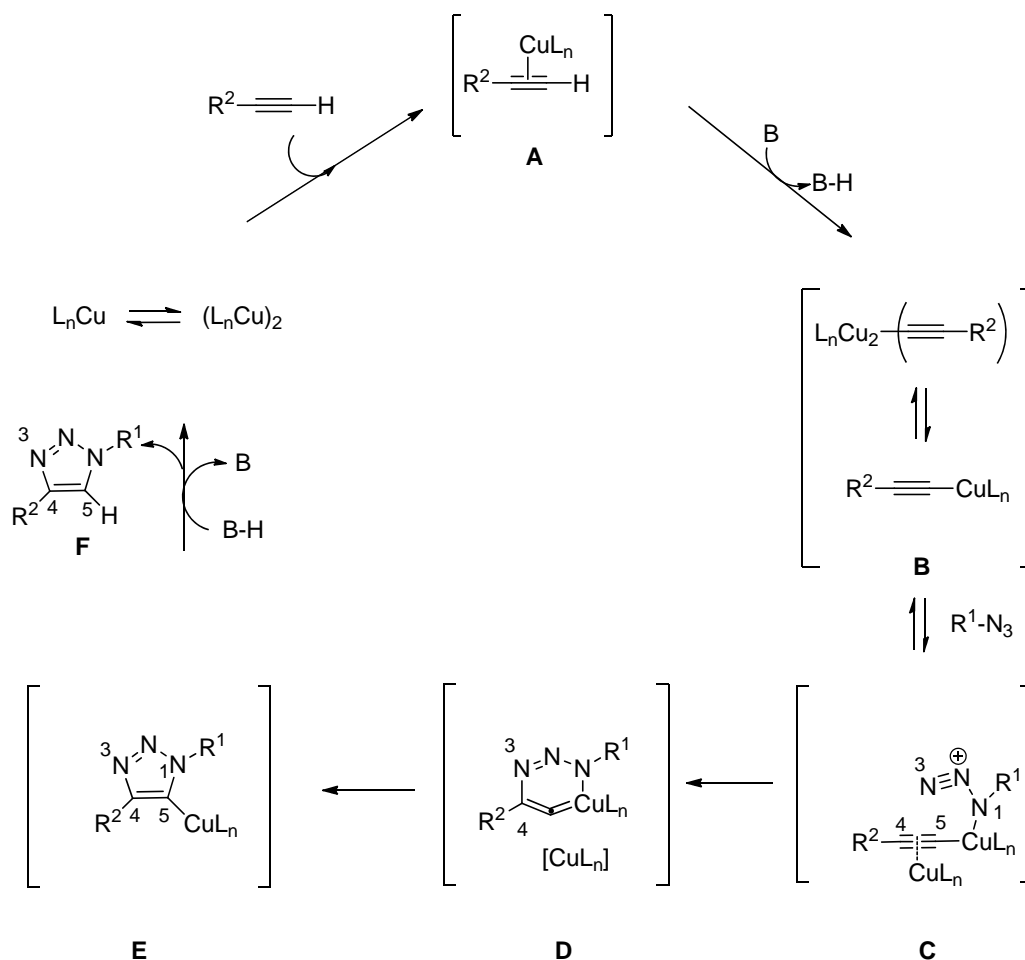
¹⁷¹ a) Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. *Chemistry of the Carbon–Carbon Triple Bond* (Ed.: S. Patai), Interscience Publishers, London, **1978**, 447; b) Collman, J. P.; Devaraj, N. K.; Chidsey, C. E. D. *Langmuir* **2004**, *20*, 1051.

¹⁷² Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

¹⁷³ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

¹⁷⁴ Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *69*, 957.

¹⁷⁵ Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389.



4.1.2. Catalizadores y ligandos

Existen diferentes fuentes de cobre que pueden ser utilizadas para esta reacción. Las sales de Cu(I) (yoduro, bromuro, cloruro, acetato) y sus complejos de coordinación como $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ y $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$ son empleadas frecuentemente. Las sales de Cu(II) y sus complejos de coordinación, en general, no son catalizadores competentes,¹⁷⁶ aunque recientemente se ha descrito que el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ cataliza también la reacción.¹⁷⁷

Teniendo en cuenta los tres estados de oxidación del cobre (0, +1 y +2), el estado +1 es el termodinámicamente menos estable pudiendo ser oxidado fácilmente a Cu(II) que es catalíticamente inactivo por lo que el ascorbato sódico puede ser un buen reductor

¹⁷⁶a) Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Kantam, M. L. *Synlett* **2006**, 957. b) Reddy, K. R.; Rajgopal K.; Kantam, M. L. *Catal. Lett.*, **2007**, *114*, 36. c) Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Kikuchi, S. *Synlett* **2007**.

¹⁷⁷ Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4954.

suave y práctico para minimizar estas oxidaciones. Por esto mismo, la reacción también puede ser catalizada por Cu(I) procedente de la oxidación de cobre metálico.^{163,165a,178} Esta fuente de cobre presenta ventajas en la purificación del producto, que tan solo consistiría en un filtrado. La reacción se puede llevar a cabo en alcoholes acuosos (metanol, etanol, *t*-BuOH), THF y DMSO. Este proceso requiere tiempos largos de reacción a temperatura ambiente, por eso alternativamente la reacción se puede hacer en condiciones de microondas a altas temperaturas, lo que permite reducir los tiempos de reacción. Otros catalizadores heterogéneos de Cu(0) y Cu(I) como nanoclústeres¹⁷⁹ de cobre, nanopartículas de cobre/óxido cuproso¹⁸⁰ y nanopartículas de cobre absorbidas en carbón activo¹⁸¹ han mostrado una buena actividad catalítica.

Existen especies catalíticamente activas que contienen fosfinas o fosfitos como ligandos, Cu[P(OMe)₃]₃Br¹⁸² y Cu(PPh₃)₃Br,¹⁸³ que son solubles en disolventes orgánicos. Recientemente se ha descrito el complejo de Cu(PPh₃)₃OAc¹⁸⁴ como un excelente catalizador para esta reacción en disolventes como tolueno y diclorometano.

En el caso de usar como productos de partida moléculas biológicas que se manipulan en agua a bajas concentraciones y no son estables al calor puede ser necesario emplear ligandos que aceleren la reacción. En general, estos catalizadores consisten en la combinación de cobre con ligandos amino¹⁸⁵ (TBTA,¹⁸⁶ bathofenantrolina,¹⁸⁷ (BimC₄A)₃¹⁸⁸) en presencia de un agente reductor como el ascorbato sódico (Figura 15).

El empleo de aminas como ligandos en la CuAAC favorece la reacción sin necesidad de un agente reductor. Vincent y col.¹⁸⁹ han demostrado la efectividad y estabilidad de

¹⁷⁸ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223.

¹⁷⁹ Pachon, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

¹⁸⁰ Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1137.

¹⁸¹ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235.

¹⁸² Perez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1951.

¹⁸³ Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, 38, 3663. b) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Frechet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3928.

¹⁸⁴ Gonda Z.; Novák, Z. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 726.

¹⁸⁵ Teyssot, M.-L.; Chevry, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Gautier, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6322.

¹⁸⁶ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2853.

¹⁸⁷ Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9152.

¹⁸⁸ a) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Diaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12705. b) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12696.

¹⁸⁹ Candelon, N.; Lastecoueres, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J. M. *Chem. Commun.* **2008**, 741.

[Cu-(C18₆tren)]Br en CuAAC (Figura 15). Recientemente Nolan y Díez¹⁹⁰ han descrito que los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) pueden utilizarse como ligandos de Cu(I) en estas reacciones. Los complejos [CuX(IPr)] (Figura 15) funcionan particularmente bien cuando la reacción se realiza sin disolvente, sin embargo su actividad es menor en general que la de otros catalizadores en disolución.

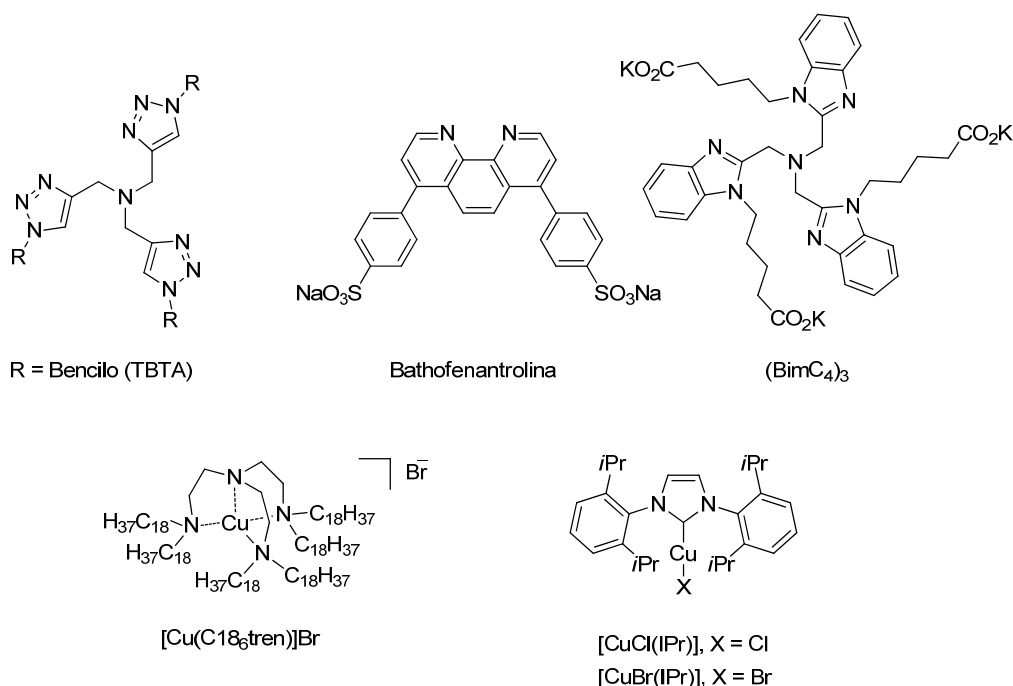


Figura 15. Catalizadores y ligandos de Cu(I) usados en las reacciones CuAAC.

4.1.3. Aplicaciones en la síntesis de sistemas multivalentes

La CuAAC, por sus características de reacción “click” es muy útil para la construcción altamente eficiente de estructuras complejas. Por otra parte, los carbohidratos son moléculas que se pueden funcionalizar fácilmente con un grupo azida o alquino en cualquiera de sus hidroxilos o mediante un espaciador. De esta manera se pueden construir neoglicoconjugados multivalentes con un armazón molecular polifuncionalizado con azúcares y que contiene múltiples anillos de 1,2,3-triazol. Para la síntesis de estos neoglicoconjugados se hace reaccionar el armazón molecular polialquino o poliazido con el correspondiente carbohidrato monazido o monoalquino,

¹⁹⁰ a) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558. b) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem.* **2008**, *46*, 9013.

respectivamente.¹⁹¹ El número de funciones alquino o azido presentes en los armazones moleculares es la variable que permite obtener el neoglicoconjugado con diferentes densidades de azúcar y topologías. Tanto el armazón molecular, como la naturaleza del espaciador, así como la densidad de azúcares son los parámetros a optimizar en la síntesis de neoglicoconjugados multivalentes para conseguir la máxima afinidad y especificidad por el receptor biológico. Estos factores espaciales son fundamentales para el estudio de la unión de los carbohidratos con sus dianas biológicas y pueden ser modulados para maximizar la unión.

Existen numerosos ejemplos en la bibliografía en los que se utiliza la CuAAC para la síntesis de neoglicoconjugados. Santoyo-González y col.¹⁹² han sido los pioneros en la aplicación de CuAAC para la síntesis de neoglicoconjugados multivalentes. Un ejemplo de sus numerosos trabajos en este área y que pone de manifiesto la versatilidad de esta reacción para la síntesis de sistemas multivalentes basados en carbohidratos está representado en las Figuras 16 y 17. En este trabajo,^{192b} estos autores hacen reaccionar los sustratos de la Figura 16 que actuarán como armazón molecular, funcionalizados tanto con grupos azido como alquino, con los correspondientes derivados de manosa funcionalizados con grupos alquino o azido, respectivamente, de la Figura 17. La reacción se realizó con (EtO)₃P·CuI como catalizador y DIPEA en tolueno o DMF en condiciones de microondas. De esta manera obtuvieron una amplia variedad de neoglicoconjugados multiméricos de distinta naturaleza para valorar su interacción con la lectina Con A.

¹⁹¹ a) Pieters, R. J.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1181. b) Dirks, A. J.; Cornelissen, J.; van Delft, F. L.; van Hest, J. C. M.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E.; Rutjes, F. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1200. c) Salisbury, C. M.; Cravatt, B. F. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1229. d) Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1674. e) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 1211. f) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2182. g) Lutz, J. F.; Börner, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, 33, 1.

¹⁹² a) Santoyo-González, F.; Hernandez-Mateo, F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3449. b) Perez-Balderas, F.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2441. c) Ortega-Muñoz, M.; Perez-Balderas, F.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-García, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2454. d) Santoyo-González, F.; Hernandez-Mateo, F. *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2007**, 133-177. e) Casas-Solvas, J. M.; Ortiz-Salmeron, E.; Gimenez-Martinez, J. J.; Garcia-Fuentes, L.; Capitain-Vallvey, L. F.; Santoyo-Gonzalez, F.; Vargas-Berenguel A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 710. f) Roy, R.; Santoyo-González, F.; Hernandez-Mateo, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8743. g) Calvo-Flores F. G.; Isac-Garcia, J.; Hernandez-Mateo, F.; Perez-Balderas, F.; Calvo-Asin, J. A.; Sanchez-Vaquero, E.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2499.

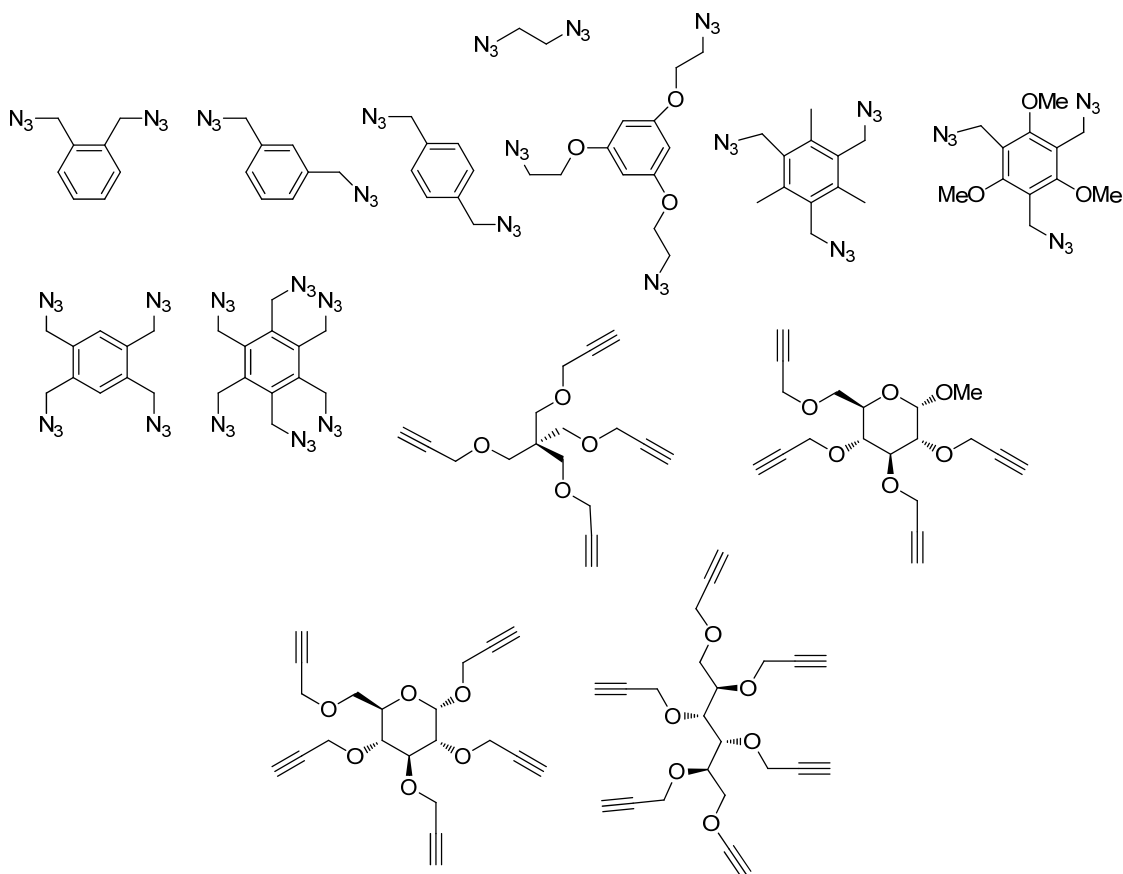


Figura 16

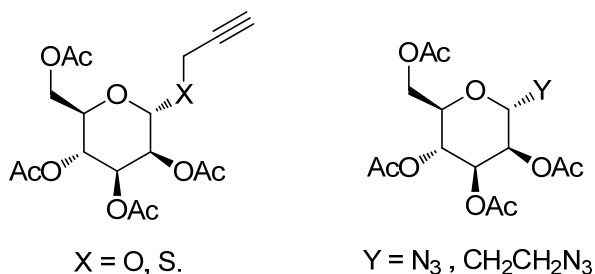


Figura 17

Un ejemplo en el que se sintetiza un glicodendrúmero altamente funcionalizado mediante CuAAC es el descrito por Astruc y col.¹⁹³ En este trabajo se describe la síntesis de tres generaciones de dendrúmeros que contienen 27 [G(1)], 81 [G(2)] y 243 [G(3)] residuos de D-xilosa terminal (Figura 18) a partir del correspondiente dendrúmero polialquinílico.

¹⁹³ Camponovo, J.; Hadad, C.; Ruiz, J.; Cloutet, E.; Gatard, S.; Muzart, J.; Bouquillon, S.; Astruc, D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5071.

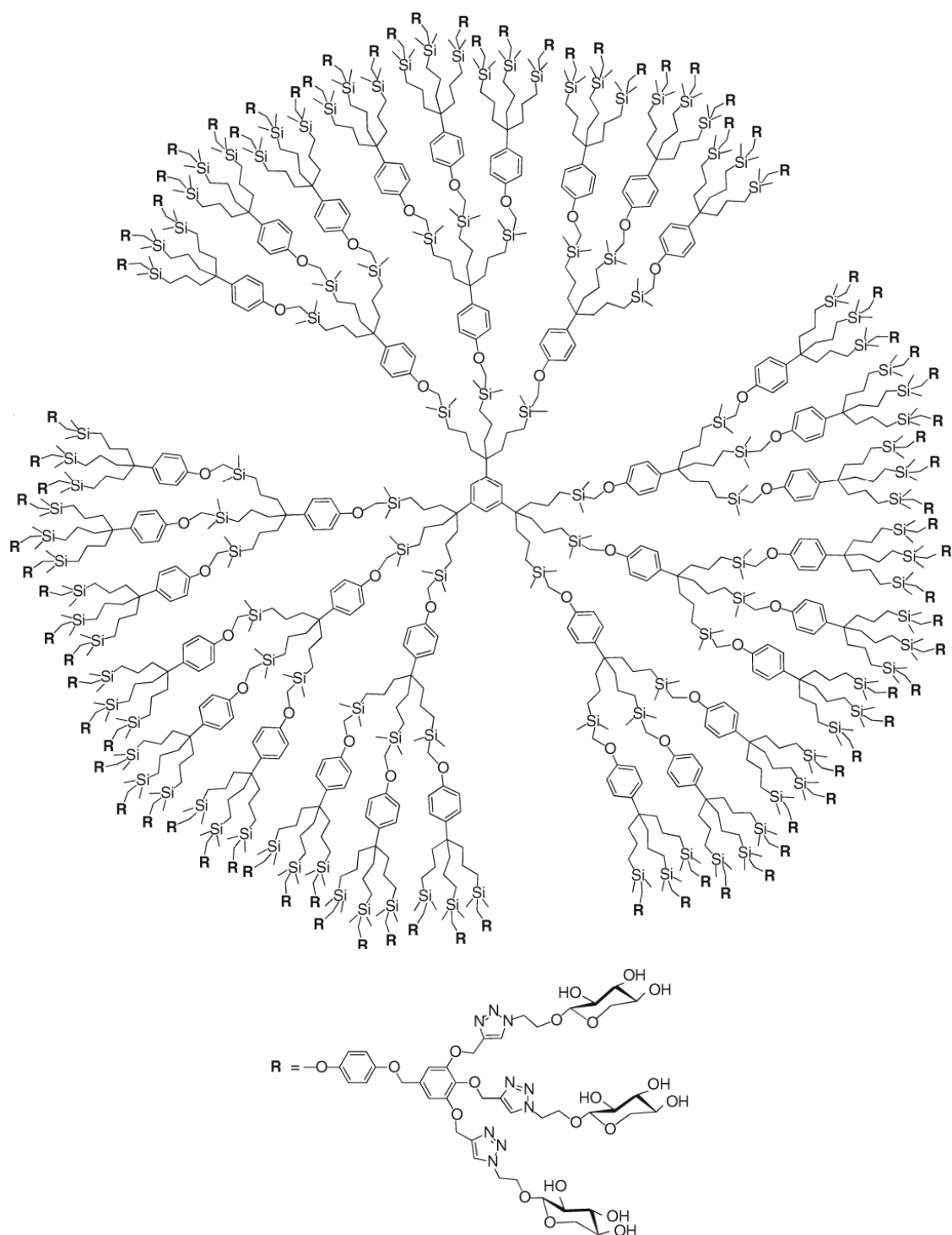
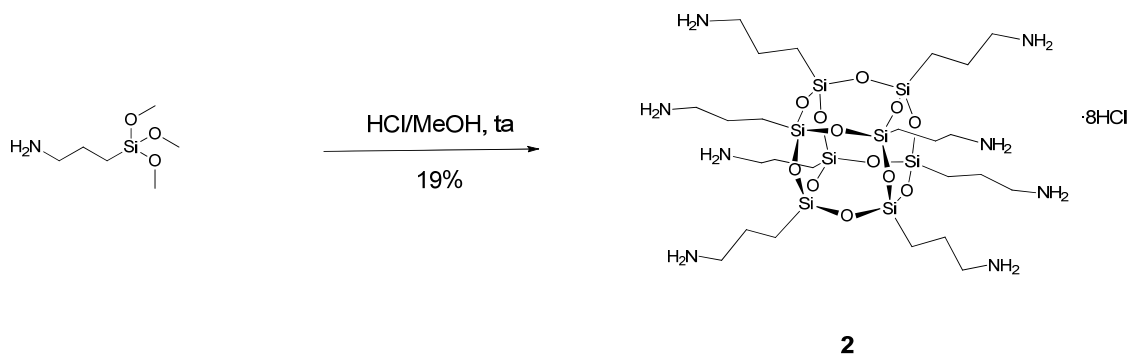


Figura 18. Síntesis de un glicodendrímico mediante reacción de CuAAC empleando $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ /ascorbato sódico en THF:H₂O (1:1) utilizando el correspondiente carbohidrato protegido. El rendimiento de la reacción es de 61%.¹⁹³

4.2. Resultados y Discusión

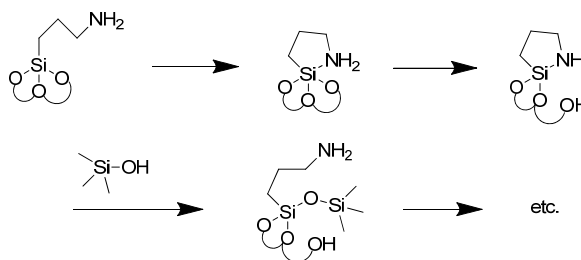
4.2.1 Preparación de octakis(3-aminopropil)octasilsesquioxano, **2**

Sintetizamos el octaamino-POSS **2**·8HCl a partir de (3-aminopropil)triethoxisilano siguiendo un método descrito⁵⁸ (Tabla 3, entrada 2) (Esquema 24).



Esquema 24

El compuesto **2**·8HCl es muy estable en disoluciones ácidas o neutras (H₂O, DMSO), sin embargo pequeñas cantidades de base pueden producir que los grupos aminopropilo catalicen la ruptura de la estructura Si/O cuando el disolvente es agua. Por tanto, la neutralización de **2**·8HCl es delicada de realizar sin comprometer la estructura de silsesquioxano, debido a la susceptibilidad de los POSS a sufrir polimerización y reacciones de redistribución en medio básico. Feher y col^{58,83} han estudiado la descomposición de **2** con grupos amino libres y han observado que se produce por dos mecanismos diferentes. El primero, más rápido, probablemente implica la formación de hidróxido vía reacción del agua con la amina libre. La observación de que otros silsesquioxanos se descomponen lentamente por exposición a aminas básicas (p. ej. Et₃N) en disolventes no anhidros, siendo la descomposición más lenta en disolventes próticos anhidros (MeOH sobre tamiz 3 Å), apoya esta teoría. Sin embargo, el hecho de que la descomposición ocurra en disoluciones de **2** en DMSO almacenadas sobre tamices moleculares hace pensar en un segundo mecanismo que no incluye el agua. Este mecanismo consiste probablemente en el ataque intramolecular del nitrógeno de la amina al silicio como se ilustra en el Esquema 25.



Esquema 25

Debido a los problemas de estabilidad que presenta este compuesto, la síntesis de **2** en forma libre a partir de 3-(aminopropil)triethoxisilano^{84,85} (Tabla 3, entradas 4-5) debe ser muy compleja, aunque existan dos métodos descritos. Nosotros tratamos de reproducir esta síntesis directa de **2** usando $\text{Me}_4\text{N}^+\text{OH}^-$ en MeOH ⁸⁴ siguiendo las condiciones descritas, pero sin ningún éxito.

Como paso previo a los estudios de síntesis del octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxano **36**, se estudió la estabilidad del compuesto **2** durante el necesario proceso de neutralización con NaHCO_3 en agua (8 equivalentes) analizando la reacción mediante HR-MS (ESI+) (Figura 19). El espectro de HR-MS del compuesto **2**·HCl presenta los siguientes picos: 881.3 $(\text{M}+\text{H})^+$, 441.1 $(\text{M}+2\text{H})^{+2}$, 294.4 $(\text{M}+3\text{H})^{+3}$, 221.1 $(\text{M}+4\text{H})^{+4}$. Se observó que al añadir NaHCO_3 comienzan a aparecer una serie de picos que no corresponden al producto neutralizado. Al cabo de 30 min, desaparecieron todas las señales del clorohidrato **2** y se observó una señal mayoritaria a 138.05 uma correspondiente al (3-aminopropil)silanotriol. Al cabo de 60 h, el espectro fue el mismo (Figura 19), siendo la señal mayoritaria la que se encuentra a 138.05 uma, sin que se pudieran observar los picos moleculares esperados para otras estructuras en jaula que podrían formarse en medio acuoso a pH básico. El proceso se estudió también en paralelo mediante ^1H RMN. Se observó que las señales del espectro cambian drásticamente al añadir la base, sobre todo la señal del CH_2 más próximo al silicio. Esta señal debería ser la menos afectada por la neutralización, ya que se encuentra más alejada del grupo amino terminal, sin embargo al existir una modificación en la estructura T_8 es la señal que sufre un cambio mayor. Este cambio se acentuó con el tiempo, pero a las 3.5 h las señales vuelven a tener el mismo aspecto y aproximadamente los mismos desplazamientos químicos (Tabla 11) que antes de la adición de la base (Figura 20). Por lo observado en el estudio de MS, el espectro de ^1H RMN a las 60 h de reacción debe de corresponder al (3-aminopropil)silanotriol.

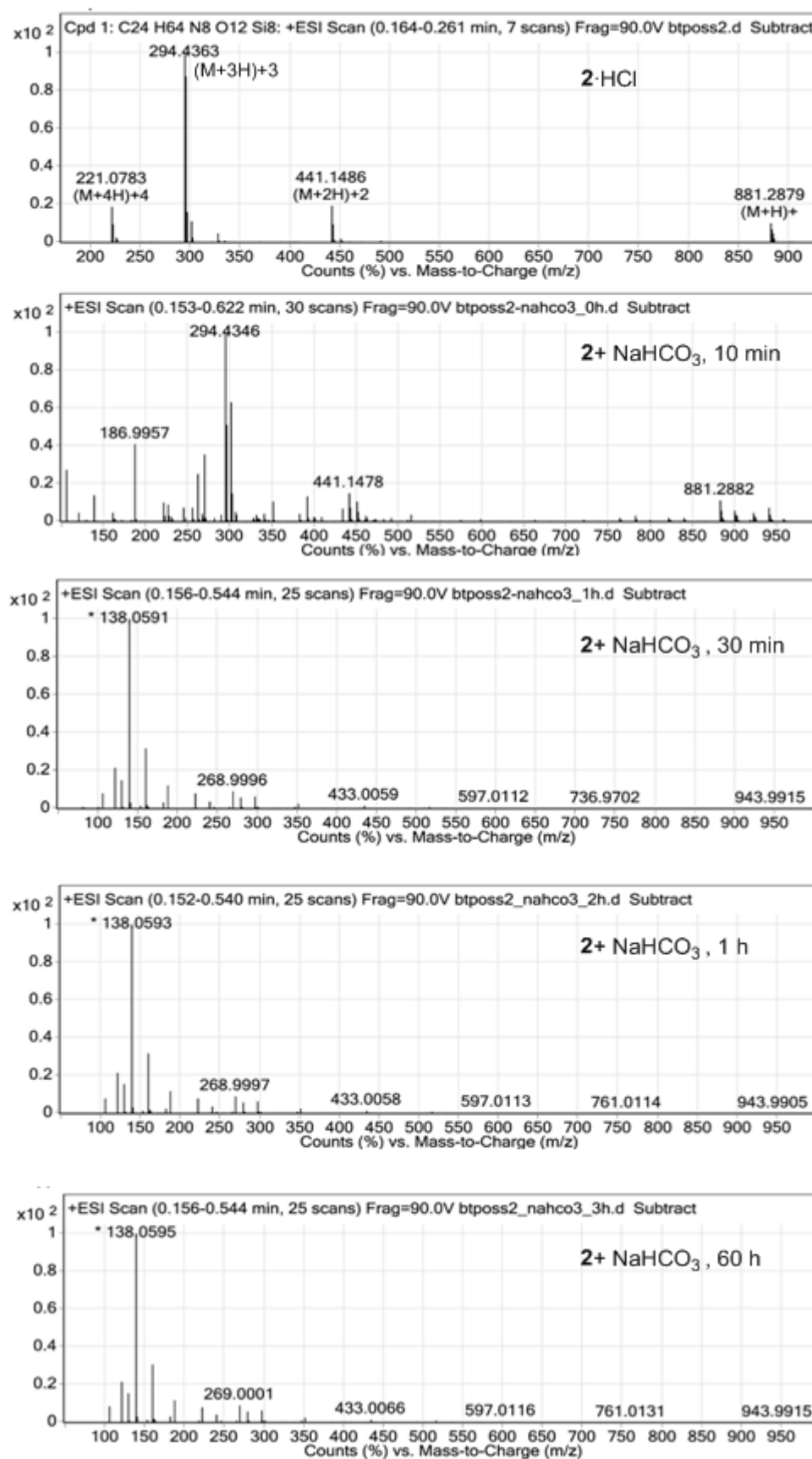


Figura 19. Evolución de los espectros HR-ESI(+) de 2·8HCl en H₂O en función del tiempo tras la neutralización con NaHCO₃.

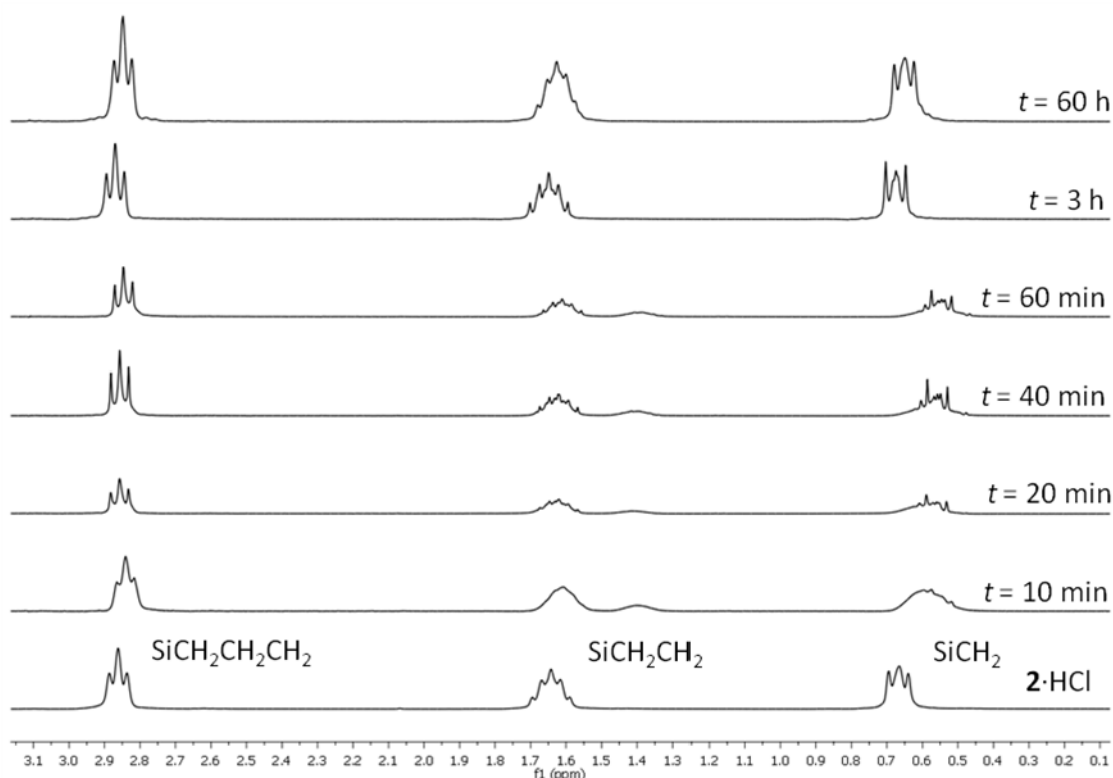


Figura 20. Evolución del espectro de ^1H RMN de $2\cdot 8\text{HCl}$ en D_2O con el tiempo tras la neutralización con NaHCO_3 .

Tabla 11. Desplazamientos químicos de $2\cdot\text{HCl}$ durante el proceso de neutralización.

Entrada	t (min)	δ (SiCH_2)	δ (SiCH_2CH_2)	δ ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)
1	0	0.65 (m)	1.64 (q, $J = 7.8$ Hz)	2.86 (t, $J = 7.4$ Hz)
2	3600	0.64 (m)	1.63 (q, $J = 7.8$ Hz)	2.85 (t, $J = 7.5$ Hz)

4.2.2 Preparación de octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxano, **36**

Desarrollamos la primera síntesis del octazido-POSS **36** de simetría cúbica perfecta, a partir del correspondiente octaamino-derivado **2** empleando una reacción de transferencia de grupo diazo (Esquema 26). Se estudió esta reacción empleando dos reactivos de transferencia diferentes para la síntesis de **36**:

- azida de trifluorometanosulfonilo (trifilazida), que se usa frecuentemente para la preparación de azidas orgánicas a partir de las aminas primarias, principalmente en química de carbohidratos;¹⁹⁴

¹⁹⁴ a) Vasella, A.; Witzig, C.; Chiara, J. L.; Martin-Lomas, M. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 2073. b) Titz, A.; Radic, Z.; Schwardt, O.; Ernst, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2383. c) Alper, P. B.; Hung, S.-C.;

- azida de nonafluorobutanosulfonilo (nonafilazida)¹⁹⁵ de la que tan sólo existía un ejemplo descrito en la bibliografía para la transformación de una amina primaria en la correspondiente azida al inicio de nuestro trabajo.¹⁹⁶ En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo un estudio del uso de este reactivo en la reacción de transferencia de grupo diazo con aminas primarias de diferente naturaleza (alifáticas, aromáticas, aminoácidos, amino azúcares, etc). En todos los casos se obtuvieron las azidas correspondientes con muy buenos rendimientos.¹⁹⁷

La trifilazida tiene una vida media corta, sólo es estable en disolución por lo que debe ser preparada justo antes de usarla a partir de anhídrido triflico y azida sódica, empleando un sistema bifásico de agua/diclorometano^{194a,198} o, de forma más segura, agua/tolueno^{194b} como disolventes. Otro inconveniente que presenta este reactivo es que es explosivo en estado puro. Además, si en su preparación se utiliza diclorometano, éste puede reaccionar con la azida sódica produciendo azidoclorometano o diazidometano como posibles productos secundarios, ambos explosivos. Este problema no se presenta cuando se utiliza tolueno como disolvente, por lo que es un método más seguro.^{194b} Sin embargo, la nonafilazida es un líquido incoloro estable a temperatura ambiente que se puede conservar durante meses en estado puro y sin descomposición a 4 °C para posteriores usos. Se ha descrito que descompone cuando se calienta a más de 120 °C. Este compuesto se preparó de forma sencilla en cantidades de 20 a 40 gramos siguiendo el procedimiento descrito¹⁹⁵ a partir de fluoruro de nonafluorobutanosulfonilo, reactivo comercial mucho más barato que el anhídrido triflico.¹⁹⁹ Aunque se ha descrito que la nonafilazida puede destilarse de forma segura a vacío, el producto crudo era suficientemente puro para nuestro propósito tras secarlo sobre Na₂SO₄ anhidro. Tanto la disolución de trifilazida en tolueno como la nonafilazida pura se hacen reaccionar a temperatura ambiente con una disolución de la amina primaria en una mezcla

Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6029. d) Nyffeler, P. T.; Liang, C.-H.; Koeller, K. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem.* **2002**, 124, 10773.

¹⁹⁵ a) Volkov, N. D.; Nazaretyan, L. M.; Yagupolskii, L. M. *Zh. Org. Khim.* **1982**, 18, 519. b) Zhu, S.-Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2077.

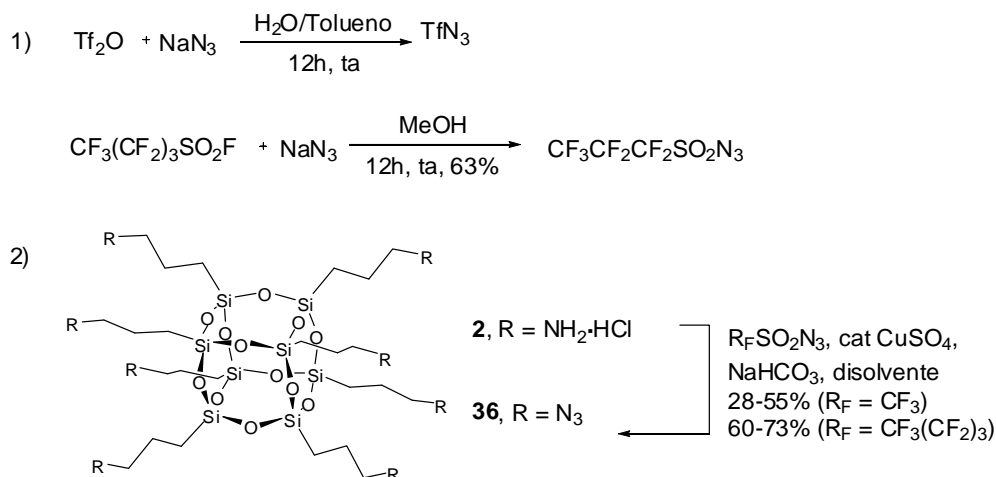
¹⁹⁶ Yekta, S.; Prisyazhnyuk, V.; Reissig, H.- U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2077.

¹⁹⁷ Suárez, J. R.; Trastoy, B.; Pérez-Ojeda, M. E.; Marín-Barrios, R.; Chiara, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010** 352, 2515.

¹⁹⁸ Cavender, C. J.; Shiner Jr., V. J. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3567.

¹⁹⁹ Según datos del catálogo de Sigma-Aldrich del año 2010, el precio del anhídrido triflico es de 1338 €/mol y el del fluoruro de nonaflilo es de 657 €/mol.

homogénea de disolventes, en presencia de sulfato de cobre como catalizador, para dar la correspondiente azida.^{194b} Otras sales de metales de transición, como el cloruro de zinc, también catalizan de forma efectiva la reacción de transferencia de grupo diazo. Aunque se han propuesto algunas hipótesis razonables, el mecanismo de esta reacción catalizada no es conocido todavía.^{194d}



Esquema 26. 1) Síntesis de las perfluoroalquilsulfonil azidas. 2) Síntesis del octaazido-POSS **36** a partir del octaamino-POSS **2** mediante reacción de transferencia de grupo diazo.

En un primer estudio de las condiciones de reacción (Tabla 12), se identificaron dos factores críticos para obtener un buen rendimiento de **36**. El primero fue el procedimiento usado para la neutralización requerida de **2**·8HCl para obtener la amina libre, que como se ha indicado anteriormente es un compuesto inestable en el que se puede comprometer la estructura Si/O.^{58,83} En la neutralización *in situ*, en la que se emplea un exceso de una disolución acuosa de NaHCO₃ en la reacción de transferencia de grupo diazo (Tabla 12, entradas 2-6), se obtuvieron mejores rendimientos que en el procedimiento descrito para la obtención de **2** con los grupos amino libre⁸³ mediante tratamiento de **2**·8HCl con la resina de intercambio iónico Amberlita IRA 400/OH⁻ en metanol a 0 °C (Tabla 12, entrada 1). El segundo factor que afecta al rendimiento de la reacción es el disolvente empleado. La mezcla homogénea de disolventes empleada para disolver todos los componentes de la reacción contiene agua, un alcohol simple y un disolvente orgánico apolar. Se usó tolueno como disolvente apolar en el caso de la trifililazida (Tabla 12, entrada 1-5)^{194b} y dietil éter en el caso de la nonafililazida (Tabla 12, entrada 6) que disuelve mejor este reactivo. Las mezclas que contenían etanol o isopropanol como alcohol dieron lugar a mejores rendimientos (Tabla 12, entrada 3, 4 y

6). En la preparación a escala de gramos de **36**, el orden de adición de los reactivos también fue importante. Cuando se añadía NaHCO_3 a la disolución acuosa de **2**·8HCl y $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ se formaba un precipitado azul, que probablemente está formado por una mezcla de complejos de Cu^{2+} de **2**. En estas condiciones los rendimientos generalmente se redujeron a la mitad debido a la heterogeneidad de la reacción. La precipitación se puede minimizar si se adiciona NaHCO_3 en último lugar lentamente y en pequeñas porciones con fuerte agitación. Por lo mencionado anteriormente, la nonaflilazida puede considerarse el reactivo de elección para esta transformación debido a su mayor eficiencia y a su menor coste. En las condiciones optimizadas (Tabla 12, entrada 6), el compuesto **36** se obtuvo en escala de gramos como un líquido viscoso incoloro con un rendimiento de 60-73% después de purificación cromatográfica, lo que supone un excelente rendimiento por grupo amino (>94%) en la reacción de transferencia de grupo diazo.

Tabla 12. Preparación de **36** a partir de **2**·8HCl mediante reacción de transferencia de grupo diazo.^[a]

$ \begin{array}{ccc} & \text{R}_F\text{SO}_2\text{N}_3 & \\ & \text{CuSO}_4 / \text{NaHCO}_3 & \\ \text{2} \cdot 8\text{HCl} & \xrightarrow{\text{disolvente, 16h, ta}} & \text{36} \end{array} $			
Entrada	R _F	Disolvente (v/v ratio)	Rdto (%)
1 ^[b]	CF ₃	Tolueno/MeOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	17-20
2	CF ₃	Tolueno/MeOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	28-30
3	CF ₃	Tolueno/EtOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	50-54
4	CF ₃	Tolueno/ <i>i</i> -PrOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	55
5	CF ₃	Tolueno/ <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	42
6	CF ₃ (CF ₂) ₃	Et ₂ O/EtOH/H ₂ O (1:3:1)	60-73

^[a]Condiciones de reacción: **2**·8HCl (1mol-equiv), R_FSO₂N₃ (R_F = CF₃ 36 mol-equiv., R_F = CF₃(CF₂)₃, 24 mol-equiv.), CuSO₄·5H₂O (0.5 mol-equiv), NaHCO₃ (32 mol-equiv.), ta, 16 h. ^[b] El compuesto **2** se añadió a la reacción en disolución de MeOH preparada por agitación de una suspensión de **2** en este disolvente con un exceso de Amberlita IRA-400/OH⁻ a 0 °C.

La estructura del derivado **36** se confirmó de forma inequívoca por espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopía FT-IR y de RMN (Figura 21). En el espectro IR se puede observar una banda a 2099 cm⁻¹, característica del grupo azido. En los espectros de ¹H y ¹³C RMN se puede observar un único conjunto de señales de resonancia y un singlete estrecho a -67.00 ppm en el espectro de ²⁹Si RMN que confirman la perfecta simetría cúbica 3D de este compuesto.

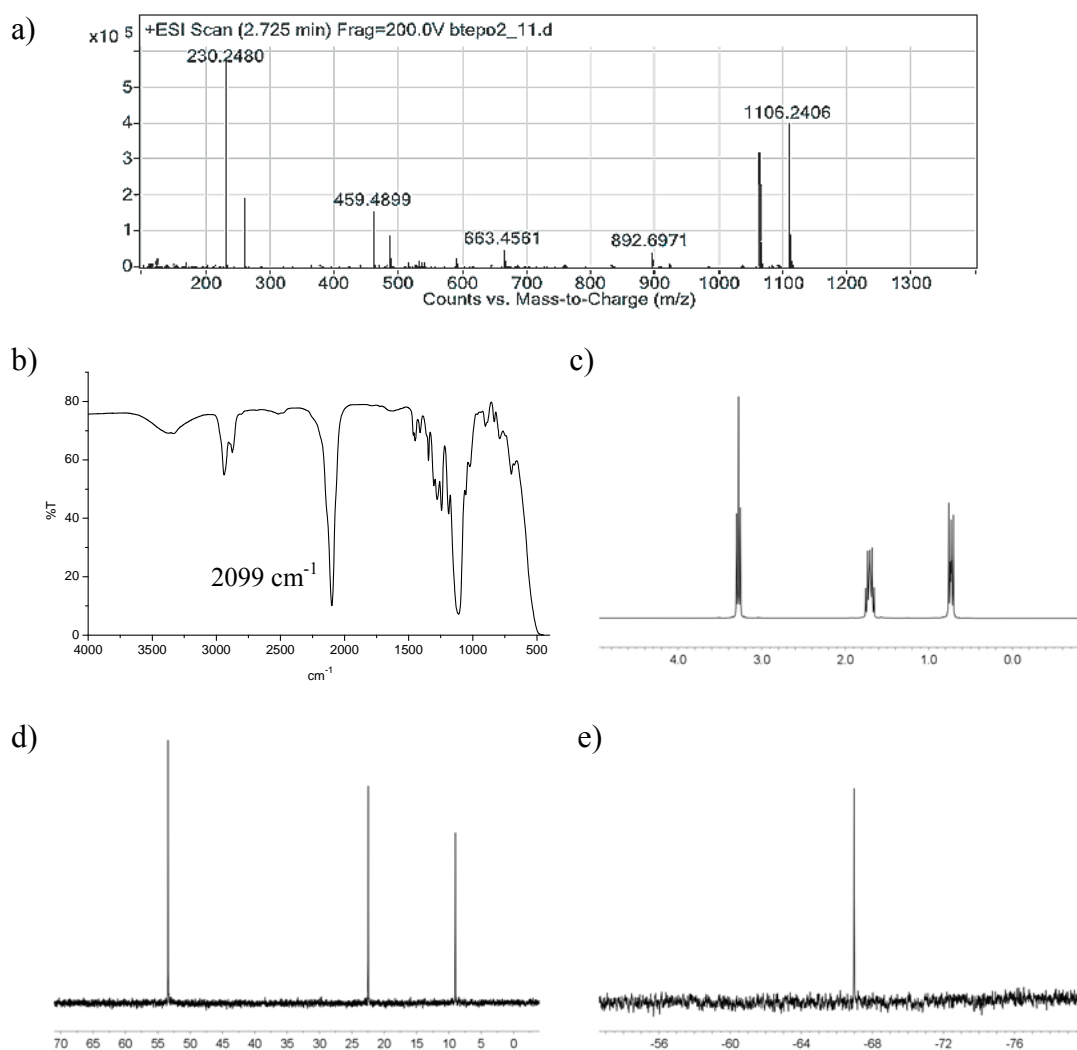


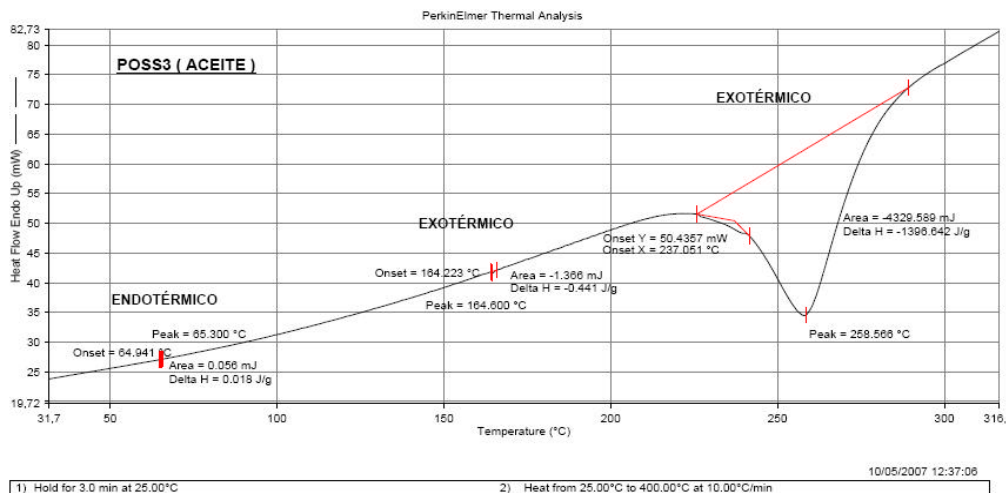
Figura 21. a) ESI-MS ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ con 1% HCO_2NH_4): 1106.2406 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1061.2084 $[(\text{M}-\text{N}_2)+\text{H}]^+$; b) FT-IR (entre cristales); c) espectro de ^1H RMN (CDCl_3); d) espectro de ^{13}C NMR (CDCl_3); y e) espectro de ^{29}Si RMN (CDCl_3), del octaazido-POSS **36**.

Debido al carácter potencialmente explosivo que presentan las poliazidas,²⁰⁰ se evaluó el perfil de seguridad que presentaba el compuesto **36**, mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). La DSC mostró una lenta descomposición térmica del compuesto **36** que empezó a 237 °C, temperatura muy superior a las necesarias para la cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino térmica y no se observó ninguna característica de comportamiento explosivo (Figura 22a). En el TGA se observó una pérdida de peso del 27%, aproximadamente en el mismo intervalo de temperatura que la exoterma de la DSC (Figura 22b). En conclusión, se pueden preparar

²⁰⁰ a) Bräse, S.; Gil, K.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320. b) Bräse, S.; Gil, K.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 5188. c) Bräse, S.; Banert, K (Eds.). *Organic Azides. Synthesis and Applications*. Wiley, Chichester, **2010**.

y almacenar de forma segura cantidades multigramo de **36** sin necesidad de precauciones especiales.

a)



b)

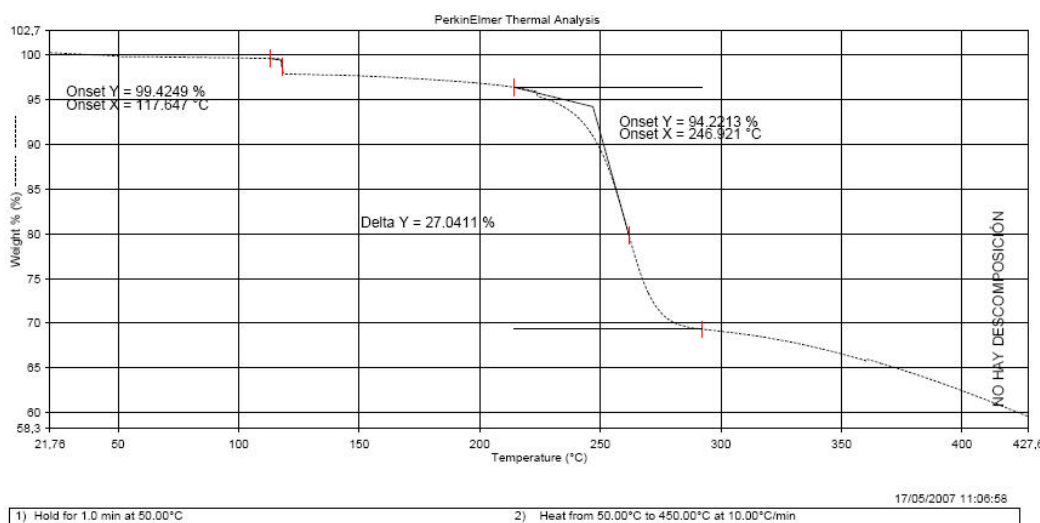


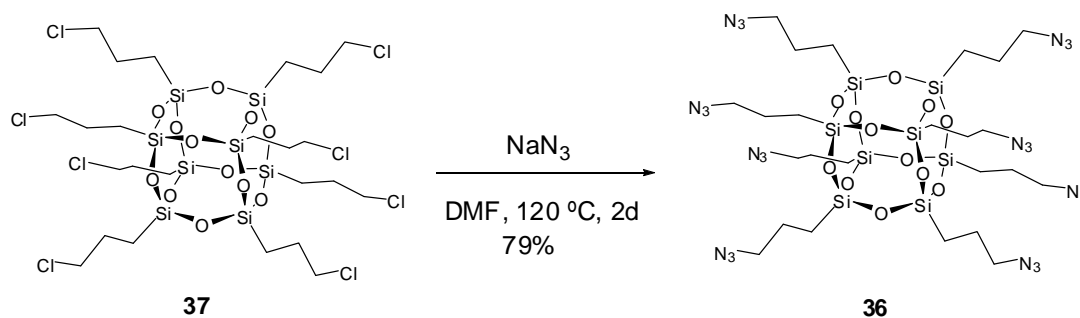
Figura 22. a) Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y b) Análisis Termogravimétrico (TGA) del octaazido-POSS **36**.

Mientras se desarrollaba este proyecto, Ge y col.²⁰¹ describieron una síntesis diferente de **36** mediante una reacción de sustitución nucleófila del octakis(3-cloropropil)octasilsesquioxano con NaN_3 (Esquema 27). Sin embargo, cuando comparamos los datos espectrales de este trabajo con los obtenidos para nuestro compuesto **36** observamos algunas diferencias significativas. La primera es que Ge y col. observaron un ensanchamiento considerable en las señales de ^1H RMN y en nuestro

²⁰¹ Ge, Z.; Wan, D.; Zhou, Y.; Liu, H.; Liu S. *Macromolecules* **2009**, *42*, 2903.

caso estas señales estaban bien resueltas (Figura 21c). En nuestro caso, sí que habíamos observado un ensanchamiento de las señales y la pérdida de resolución cuando teníamos una mezcla compleja de estructuras T₈, T₁₀ y T₁₂. La segunda es que las señales de ¹³C RMN y ²⁹Si RMN del fragmento Si-CH₂ (la parte más sensible a las modificaciones del armazón inorgánico del POSS) se observaron en nuestro caso a $\delta = 9.0$ ppm y -67.0 ppm, respectivamente, mientras que Ge y col. describieron estas señales a 1 ppm a campo más bajo (¹³C RMN) y 2 ppm a campo más alto (²⁹Si RMN) con respecto a nuestros datos. Además, los autores no incluyeron ningún dato de espectrometría de masas para este compuesto, por lo que no pudieron caracterizarlo de forma no ambigua. Lo más probable, es que esas diferencias sustanciales en los espectros son una consecuencia de una divergencia estructural entre los productos preparados por las dos rutas. Debido a la propensión que presentan las estructuras en jaula de POSS a sufrir ruptura y reestructuración por ataque nucleófilo,⁴⁴ es posible que el anión azida haya producido la expansión de la jaula T₈ a T₁₀ y T₁₂ o incluso que se haya producido la degradación a una mezcla de oligómeros en las condiciones tan drásticas empleadas por estos autores en la reacción de sustitución nucleófila. Existe un estudio interesante realizado por Marsmann y Rikowski⁴⁴ sobre la reestructuración del armazón inorgánico en derivados POSS T₈ en presencia de distintos nucleófilos, en el que se incluye el octakis(3-cloropropil)silsesquioxano **37**. En este estudio, observaron una diferencia de desplazamiento químico al pasar de la estructura T₈ a T₁₀ de 2 ppm a campo más alto en los espectros de ²⁹Si RMN. Esta es precisamente la diferencia observada entre nuestros datos y los de Ge y col. Además, Kawakami y col.²⁰² en un trabajo más reciente observaron que, por tratamiento de **37** con NaN₃ en DMF usando condiciones de reacción más suaves (60 °C, 16h) que Ge y col., se producía una reestructuración de la jaula obteniéndose una mezcla difícil de separar de T₈, T₁₀ (mayoritario) y T₁₂ que probablemente sea el resultado obtenido por Ge y col.

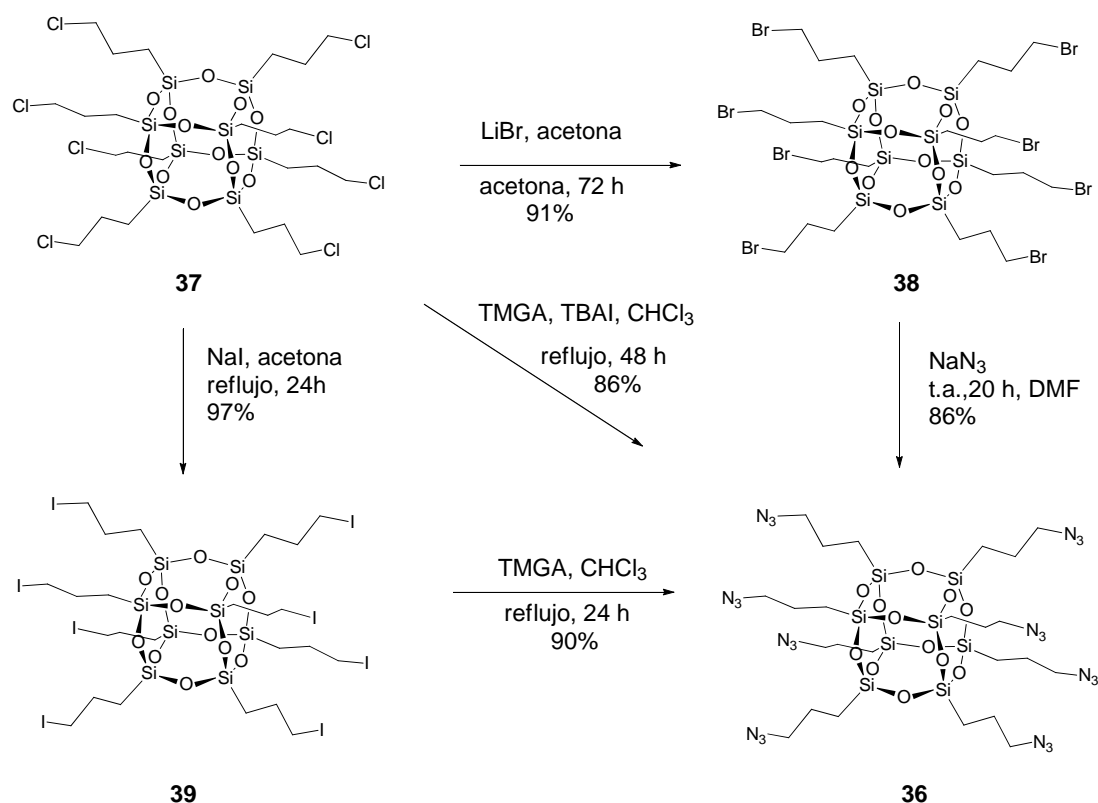
²⁰² Ervithayasuporn, V.; Wang, X.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5130.



Esquema 27

Con posterioridad a nuestro trabajo, se ha descrito una síntesis exitosa de **36** con su correspondiente caracterización, mediante sustitución nucleófila empleando como producto de partida octakis(cloropropil)silsesquioxano²⁰³ **37** (Esquema 28). A partir de este compuesto se prepararon el correspondiente derivado bromado **38** y yodado **39** mediante métodos descritos. Por problemas de solubilidad en disolventes polares apróticos (DMF y DMSO) del octayodo-POSS **39**, los autores llevaron a cabo la reacción de sustitución con ión azida en CHCl_3 empleando azida de tetrametilguanidinio (TMGA) como fuente de ión azida. Esta transformación pudo también llevarse a cabo a partir de octacloro-POSS **37** por intercambio cloro-yodo *in situ*. Sin embargo, la formación concomitante de azidometanos en estas condiciones obligó a los autores a buscar un método alternativo. Finalmente, el tratamiento del octabromo-POSS **38** con NaN_3 en DMF a temperatura ambiente (20 h) condujo al octaazido-POSS **36** con buen rendimiento. Un problema importante de esta ruta es que el compuesto **37** no está disponible aún comercialmente.

²⁰³ a) Fabritz, S.; Heyl, D.; Bagutski, V.; Empting, M.; Rikowski, E.; Frauendorf, H.; Balog, I.; Fessner, W.-D.; Schneider, J. J.; Avrutina, O.; Kolmar, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2212. b) Heyl, D.; Rikowski, E.; Hoffmann, R. C.; Schneider, J. J.; Fessner, W.-D. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5509.



Esquema 28

4.2.3. Síntesis de derivados de hexosas funcionalizados con grupo propargilo para su unión al octazido-POSS 36

Se sintetizaron los derivados de α -D-manosa y β -D-galactosa de la Figura 23, funcionalizados con un grupo propargilo para su posterior utilización en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos con el octazido-POSS 36. Estos compuestos se sintetizaron con diferentes espaciadores y diferentes tipos de enlace glicosídico. Se prepararon los compuestos: **40-43** con un espaciador corto (propargilo) y un enlace *O*-glicosídico; **44-47** con un espaciador largo (tetraetilenglicol) y enlace *O*-glicosídico; **48** y **49** con un espaciador largo y alifático (dodecano) y enlace *C*-glicosídico. Se utilizaron diferentes grupos protectores en los hidroxilos: isopropiliden acetal (**41** y **45**), grupos acetato (**42** y **46**), grupos bencilo (**48** y **49**). También se prepararon los correspondientes derivados con los grupos hidroxilo libres **40**, **43**, **44** y **47**.

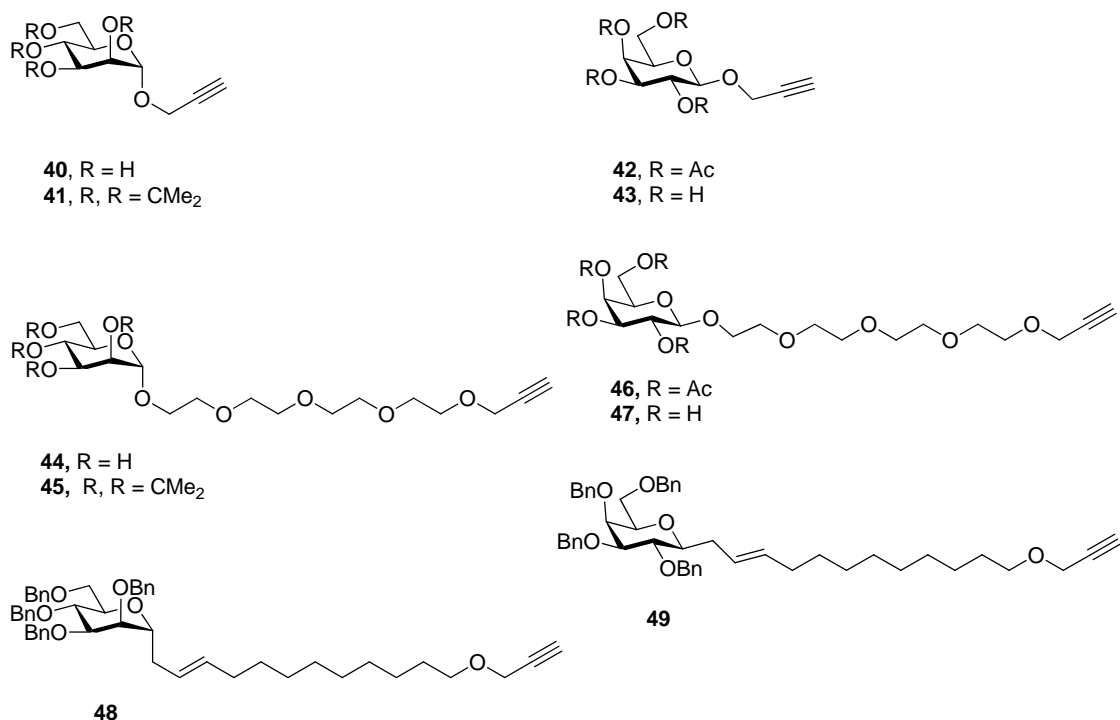
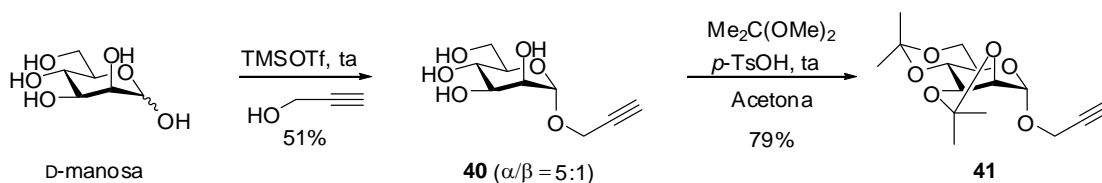


Figura 23

El compuesto **40** se sintetizó por glicosilación directa de D-manosa²⁰⁴ con alcohol propargílico catalizada por TMSOTf (Esquema 29). La mezcla de anómeros obtenida se pudo separar mediante cromatografía en columna tras su conversión en el derivado **41** protegido como di-*O*-isopropiliden acetal.



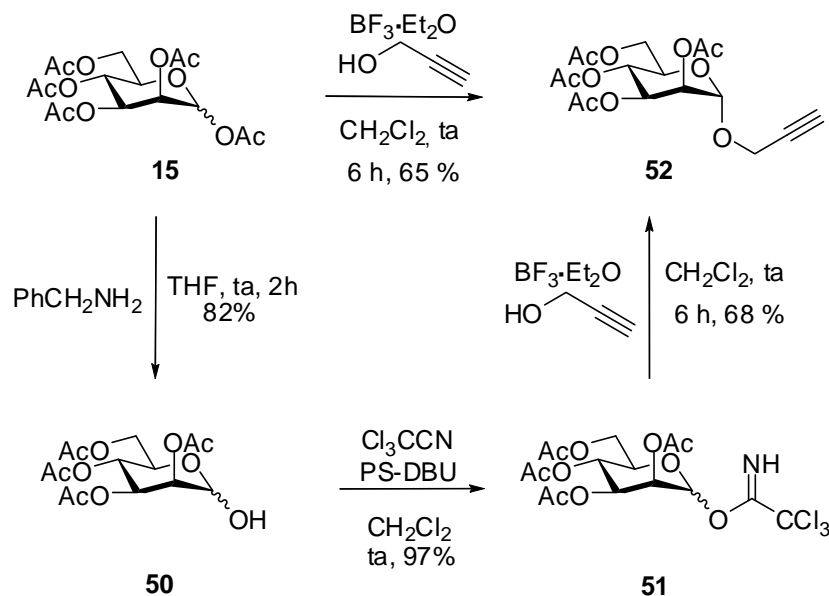
Esquema 29

El derivado de α-D-manosa tetraacetilado **52** se sintetizó a partir de D-manosa peracetilada **15** siguiendo dos rutas diferentes (Esquema 30). La primera consiste en la glicosilación de D-manosa peracetilada **15** con alcohol propargílico, utilizando BF₃·Et₂O como promotor en cantidades estequiométricas.²⁰⁵ La segunda ruta parte también de la D-manosa peracetilada **15**. Por tratamiento con bencilamina se formó el hemiacetal

²⁰⁴ Izumi, M.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, 66, 211.

²⁰⁵ Hasegawa, T.; Numata, M.; Okumura, S.; Kimura, T.; Sakurai, K.; Shinkai, S. *Org. Biol. Chem.* **2007**, 5, 2404.

50,²⁰⁶ a partir del cual se sintetizó el tricloroacetimidato de glicosilo **51** por tratamiento con tricloroacetnitrilo en presencia de la base soportada PS-DBU.¹³⁹ Posteriormente se realizó la glicosilación de **51** con alcohol propargílico catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar lugar al derivado **52**.²⁰⁷ El menor rendimiento global (54%) y mayor número de etapas (3) de esta segunda ruta nos hizo decantarnos por la primera para ulteriores preparaciones de **52**.



Esquema 30

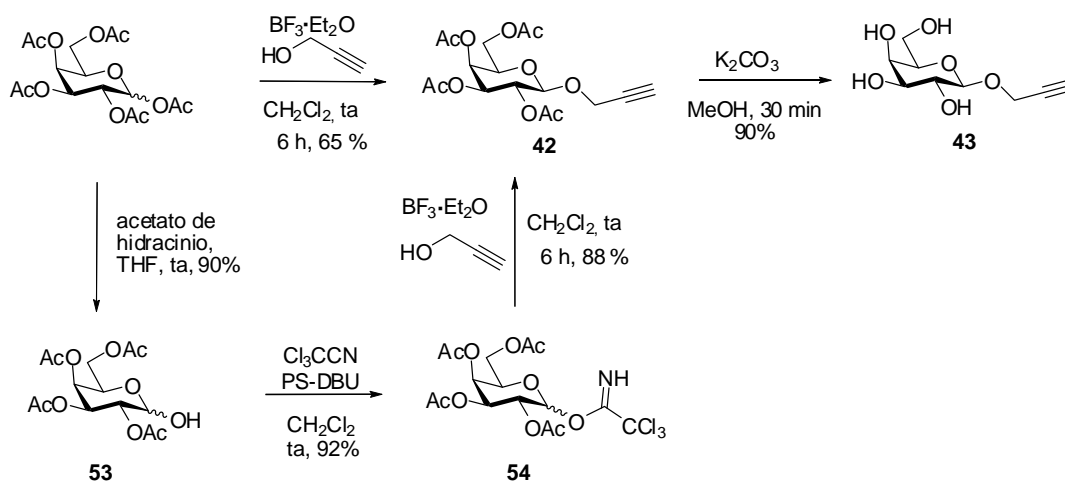
Se siguieron unos procedimientos similares para la síntesis del derivado tetraacetilado de D-galactosa **42**.²⁰⁸ En este caso, la desprotección del hidroxilo anomérico se realizó con acetato de hidracinio²⁰⁹ para la obtención de **53**. A partir de este compuesto se obtuvo el derivado desacetilado **43**, por tratamiento con K_2CO_3 en MeOH (Esquema 31).

²⁰⁶ Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260.

²⁰⁷ van der Peet, P.; Gannon, C. T.; Walker, I.; Dinev, Z.; Angelin, M.; Tam, S.; Ralton, J. E.; McConville, M. J.; Spencer, J. W. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1384.

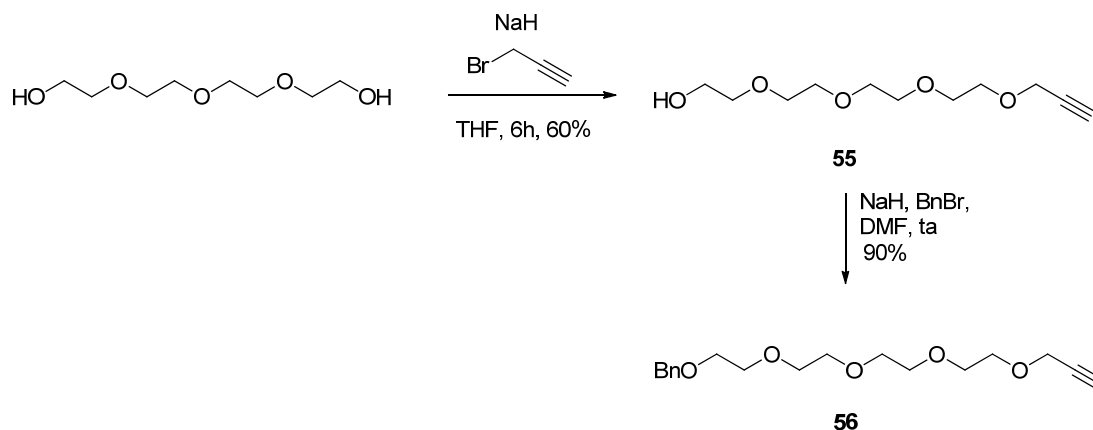
²⁰⁸ Muthana, S.; Yu, H. Huang, S.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11918.

²⁰⁹ Das, S. K.; Reddy, K. A.; Mukkanti, K. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2309.



Esquema 31

Para la síntesis de los derivados de D-manosa y D-galactosa **44-47** se preparó el *O*-propargil-tetraetilenglicol **55** a partir de tetraetilenglicol, por monoalquilación con un defecto de bromuro de propargilo,²¹⁰ quedando un grupo hidroxilo libre para posteriores glicosilaciones (Esquema 32). El compuesto **55** se trató con BnBr y NaH en DMF para obtener el derivado bencilado **56**, que se utilizó posteriormente como alquino modelo para unir al octaazido-POSS **36**.

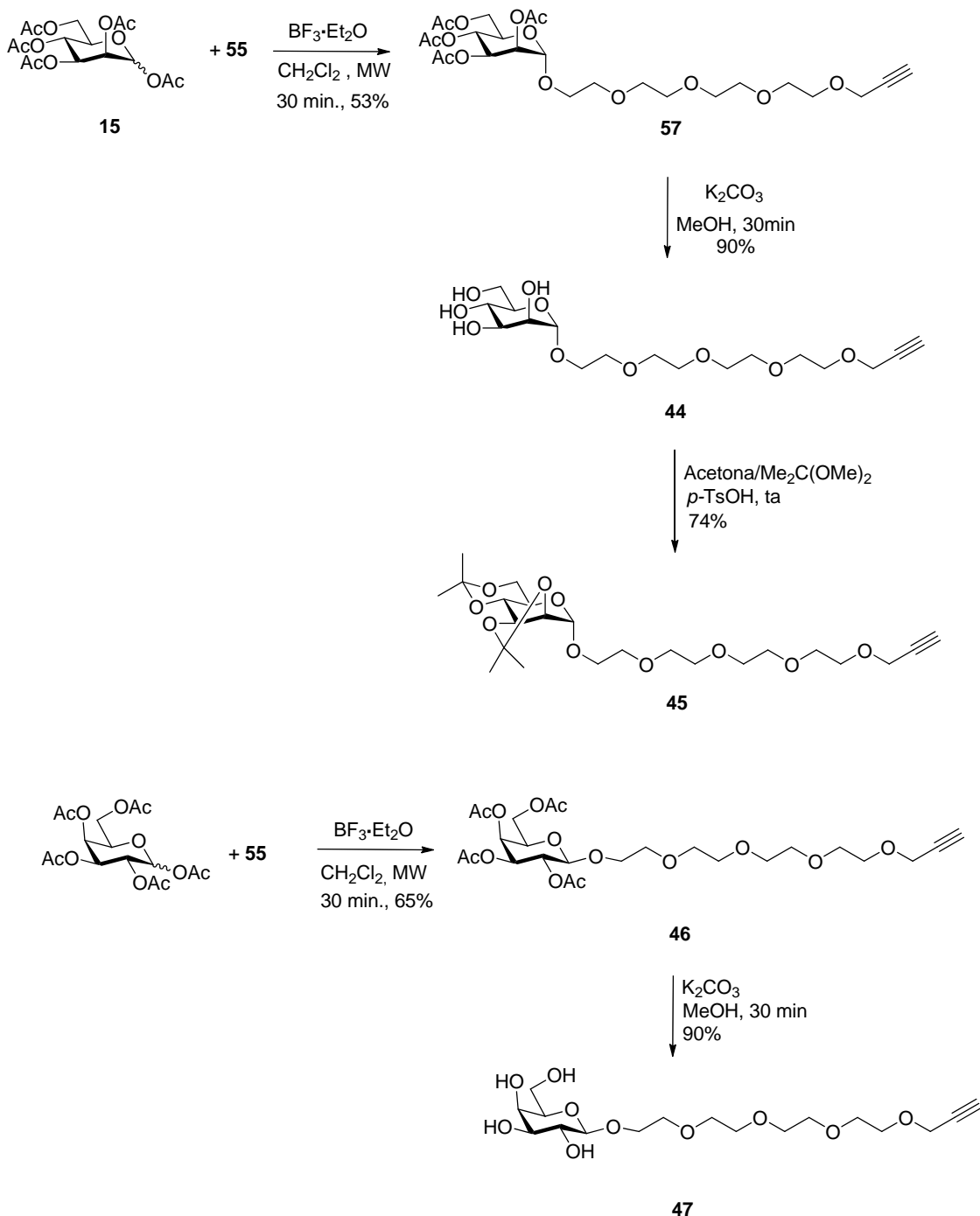


Esquema 32

El derivado de D-manosa tetraacetilado **57** se sintetizó mediante glicosilación de la D-manosa peracetilada **15** con **55** usando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como promotor en condiciones térmicas de microondas. Solo se aisló el glicósido de configuración anomérica α en estas condiciones. El compuesto **57** se desacetiló con K_2CO_3 en MeOH para dar el derivado **44** totalmente desprotegido. Posteriormente se procedió a la protección de los

²¹⁰ Sun, X.-L.; Stabler, C. L.; Cazalis, C. S.; Chaikof, E. L. *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 52.

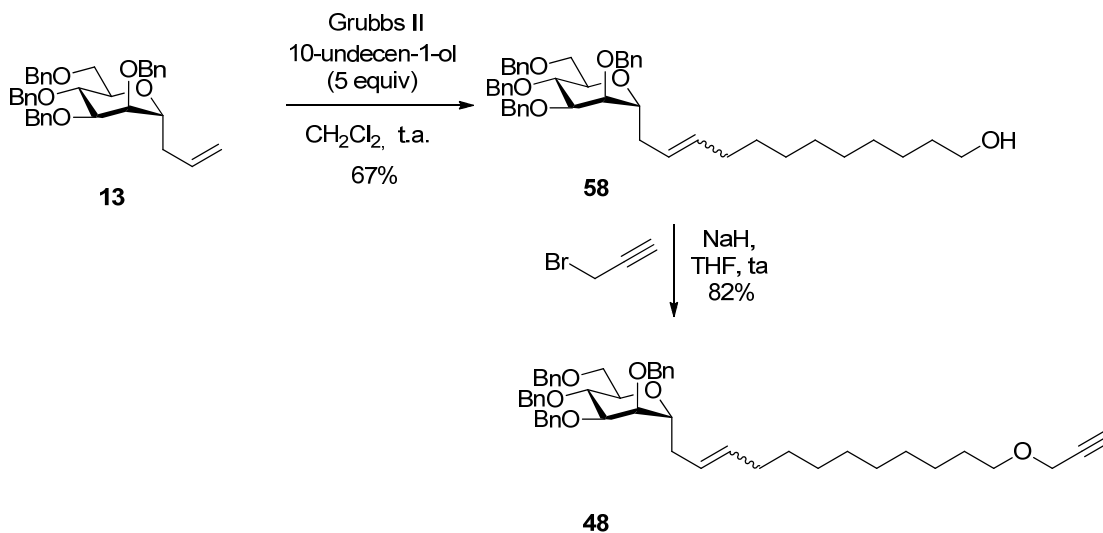
grupos hidroxilo como isopropiliden acetales para dar el compuesto **45**. Los correspondientes derivados de D-galactosa **46** y **47** se prepararon de manera análoga (Esquema 33).



Esquema 33

Para la síntesis del C-glicósido de D-manosa **48**, se partió del C-glicósido **13** previamente sintetizado en el capítulo anterior. El compuesto **13** se hizo reaccionar con

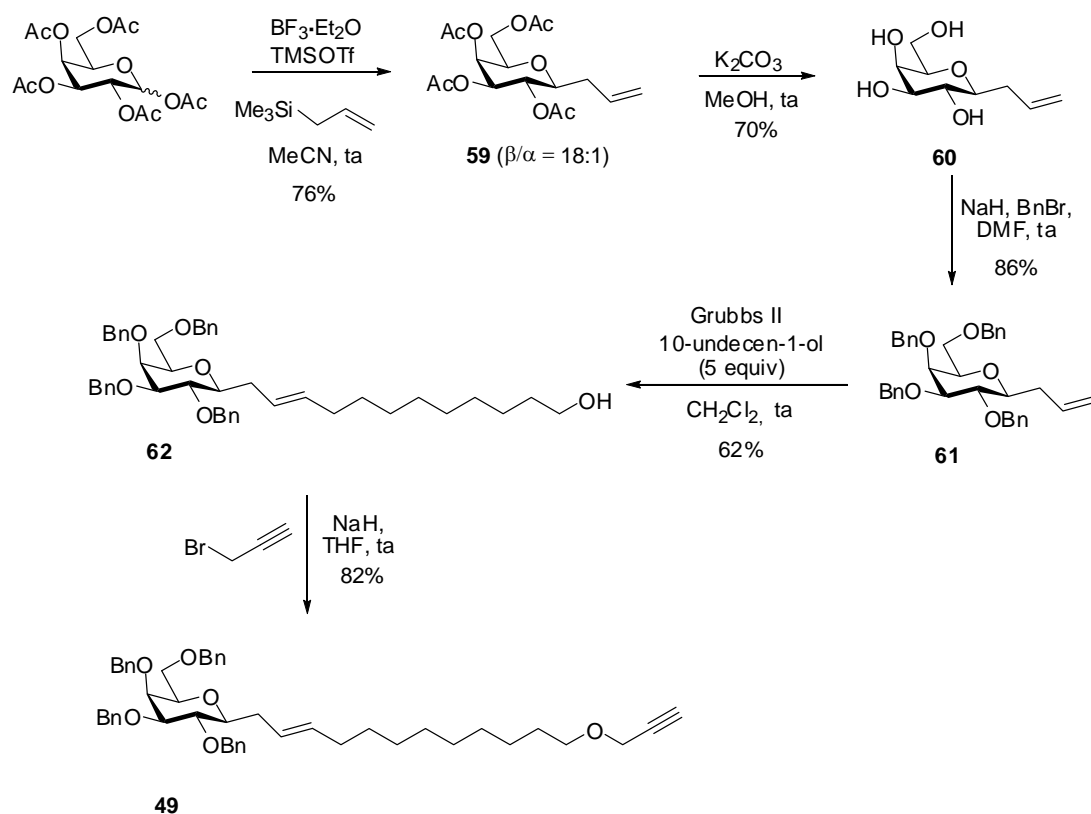
10-undecen-1-ol mediante reacción de metátesis cruzada de olefinas²¹¹ empleando el catalizador de Grubbs II para dar el compuesto **58** como una mezcla de isómeros *E/Z*. La alquilación de **58** con bromuro de propargilo dio el C-glicósido propargilado **48** (Esquema 34).



Esquema 34

El C-galactósido **61** se sintetizó de forma análoga a **13** a partir de D-galactosa (Esquema 19).¹⁴³ Tras reemplazar los grupos acetatos por grupos bencilos, el compuesto **61** resultante se transformó también mediante reacción de metátesis cruzada de olefinas para obtener el derivado **62** como mezcla de isómeros *E/Z*,²¹¹ que se hizo reaccionar con NaH y bromuro de propargilo para dar el derivado de C-galactosa funcionalizado con un grupo alquino terminal **49** (Esquema 35).

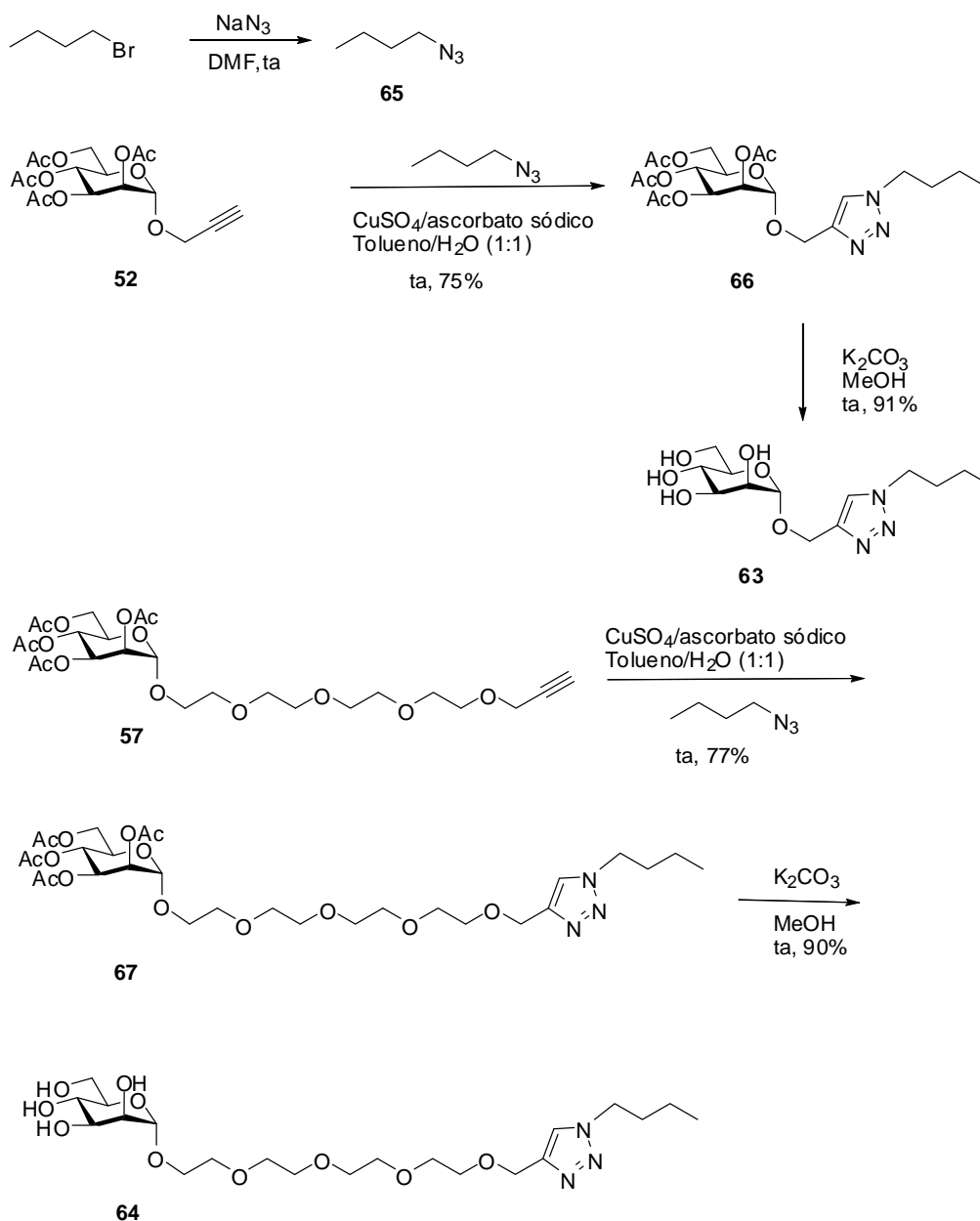
²¹¹ Timmer, M. S. M.; Chumillas, M. V.; Donker-Koopman, W. E.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 335.



Esquema 35

Los modelos monovalentes de D-manosa **63** y **64** utilizados en el estudio de la interacción de los glico-POSS con Con A se sintetizaron mediante CuAAC a partir de los derivados propargilados **52** y **47** respectivamente y la 1-butilazida **65**, sintetizada a su vez a partir del bromuro de *n*-butilo siguiendo un método descrito²¹² (Esquema 36).

²¹² Koziara, A.; Zwierzak, A. *Synthesis* **1992**, *11*, 1063.



Esquema 36

4.2.4. Síntesis de derivados de POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino

Existen pocos ejemplos en la bibliografía en los que se haya estudiado la funcionalización de POSS mediante CuAAC, debido a las dificultades sintéticas para obtener derivados POSS adecuadamente funcionalizados. En la literatura, se han descrito reacciones CuAAC con un derivado de POSS funcionalizado con un único grupo azida^{86,87} y con octakis(azidofenil)octasilsesquioxano,⁸⁹ como mezcla de regiosímeros para/meta-sustituidos. Con posterioridad a la publicación de nuestros

estudios, han aparecido dos artículos sobre la síntesis de **36** y su funcionalización mediante CuAAC.²⁰³

En primer lugar, llevamos a cabo el estudio de las condiciones de reacción (catalizador, base, disolvente, temperatura) para la funcionalización de **36** con diversos alquinos simples diferentemente sustituidos (Tabla 13). Se comenzó el estudio usando fenilacetileno (10 equiv) como alquino modelo para obtener el octa-triazolil-POSS **68a** (Tabla 13, entradas 1-4). Aunque todas las condiciones de reacción examinadas dieron excelentes rendimientos de este producto con una completa regioselectividad usando un 5% molar de catalizador de cobre con respecto al alquino, los tiempos de reacción variaron sustancialmente. Se observó que las reacciones transcurrían lentamente cuando la cicloadición se realizó a temperatura ambiente bajo condiciones homogéneas en tolueno usando catalizadores solubles en disolventes orgánicos como $(\text{EtO})_3\text{P}\cdot\text{CuI}^{213}$ o los descritos recientemente $[\text{CuCl}(\text{IPr})]^{190\text{a},214}$ ($\text{IPr} = N,N'$ -bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) y $[\text{Cu}(\text{C18}_6\text{tren})]\text{Br}^{215}$ ($\text{C18}_6\text{tren} = \text{tris}(2\text{-dioctadecilaminoetil)amino}$) (Figura 15) en presencia de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ como base, en todos los casos (Tabla 13, entradas 1-3). Los tiempos de reacción más largos se observaron con el primero de los catalizadores y los más cortos con el último de ellos. Sin embargo, la reacción más rápida ($t = 1$ h) y con un mayor rendimiento (96% de rendimiento del producto aislado, que equivale a >99% de rendimiento por grupo azida) fue aquella en la que se utilizó $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico como sistema precatalítico¹⁶⁵ usando una mezcla bifásica $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}^{216}$ como disolvente a temperatura ambiente (Tabla 13, entrada 4). Empleando otros disolventes ($t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1), $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)) la reacción no tuvo lugar debido a la baja solubilidad que presentaba el azido-POSS **36** en estas mezclas. El estudio se extendió a otros alquinos simples, y se observó que la reacción de CuAAC de **36** proporcionaba elevados rendimientos de derivados octatriazolil-POSS para una variedad de alquinos con distintos grupos funcionales y en condiciones diversas de reacción. El rendimiento más bajo fue del 61%, lo que representa un 94% por grupo amino. En aquellos casos en los que las condiciones de $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico daban lugar a reacciones más lentas

²¹³ Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.

²¹⁴ a) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417.

²¹⁵ a) Barre, G.; Taton, D.; Lastecoueres, D.; Vincent, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7764. b) Candelon, N.; Lastecoueres, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 741.

²¹⁶ Lee, B.-Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.

(Tabla 13, entrada 5), los catalizadores de Cu(I) solubles en disolventes orgánicos resultaron ser muy efectivos en condiciones homogéneas y con irradiación de microondas (Tabla 13, entradas 6, 7, 9, 11) con una reducción notable del tiempo de reacción. El catalizador [Cu(C18₆tren)]Br, soluble en hexano, es particularmente atractivo en los casos de alquinos hidroxilados (Tabla 13, entradas 7-10) ya que se puede separar fácilmente por extracción líquido-líquido con MeOH/hexano de forma eficiente, dejando los posibles restos de ligando y de cobre en la fracción hexano y los productos de reacción en la fracción MeOH. Además este catalizador es el más eficiente de los tres utilizados.

Tabla 13. Preparación de derivados POSS mediante reacción de CuAAC.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>a</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>b</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>CH₂OH</p> <p>c</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(CH₂)₄OH</p> <p>d</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>CO₂Me</p> <p>e</p> </div> </div>							
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>CH₂OBn</p> <p>f</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>g</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>h</p> </div> </div>							
Entrada	R	Catalizador	Disolvente	T ^[a] (°C)	t (h)	Producto	Rdto (%)
1	a	(EtO) ₃ P•CuI ^[b]	tolueno	25	70	68a	90
2	a	[CuCl(IPr)] ^[b]	tolueno	25	48	68a	90
3	a	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	25	20	68a	92
4	a	CuSO ₄ •5H ₂ O/ ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	1	68a	96
5	b	CuSO ₄ •5H ₂ O/ ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	18	68b	61

Tabla 13. (continuación)

Entrada	R	Catalizador	Disolvente	$T^{[a]}$ (°C)	t (h)	Producto	Rdto (%)
6	b	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	68b	89
7	c	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	68c	67
8	c	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	THF:H ₂ O (2:1)	25	24	68c	77
9	d	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	68d	71
10	d	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	THF:H ₂ O (2:1)	25	24	68d	80
11	e	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	68e	88
12	f	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	2	68f	81
13	g	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	2	68g	84
14	h	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ ascorbato sódico	THF/ H ₂ O (2:1)	25	8	68h	75
14	h	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	THF	60	6	68h	95

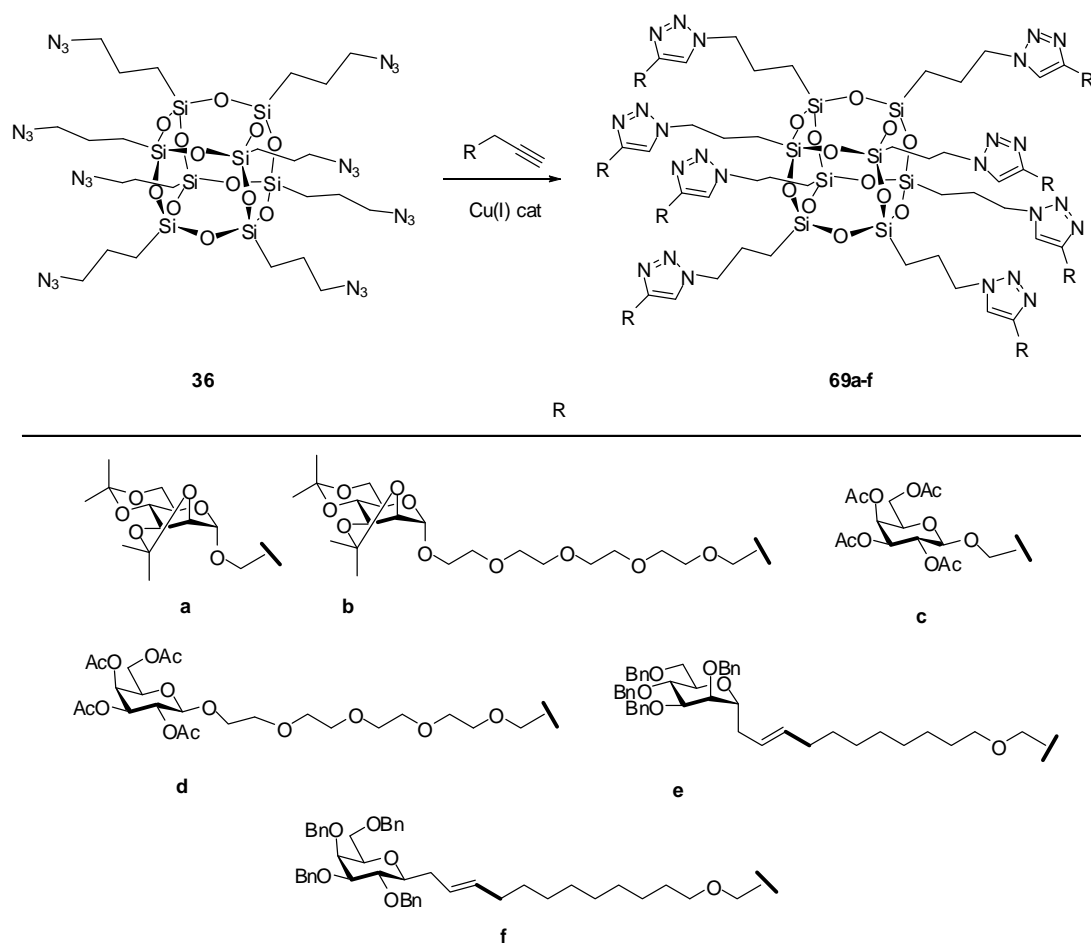
^[a] MW indica que la reacción se llevó a cabo con irradiación de microondas. ^[b] La reacción se llevó a cabo en presencia de *i*Pr₂NEt (2 equiv por grupo alquino).

Todos los octatriazolil-POSS preparados **68a-h** mostraron un conjunto único de señales bien resueltas en los espectros de ¹H y ¹³C RMN y un único singlete en ²⁹Si RMN. El desplazamiento químico al que aparece la señal de ²⁹Si (de -66.6 a -67.4 ppm) de estos compuestos es el esperado para un octaalquil-POSS de estructura T₈. En el caso de los derivados de POSS **68c** y **68d** con grupos hidroxilo se observaron señales anchas en los experimentos de ¹H y ¹³C RMN y no se observó ninguna señal definida en el espectro de ²⁹Si RMN a temperatura ambiente a tiempos de adquisición razonables (12 h). En los experimentos de espectrometría de masas HR-MS ESI (+) de **68c** y **68d** tan sólo se observó la señal característica de las estructuras T₈: 1537.4253 (M+H) y 1873.7951 (M+H), respectivamente, y no se observaron picos correspondientes a estructuras T₁₀ o T₁₂ u otras estructuras que indicaran la modificación de la estructura T₈. En la bibliografía existen ejemplos en los que se observa también un ensanchamiento de las señales de ¹H RMN en derivados de POSS con grupos hidroxilos.^{58,83}

4.2.5. Síntesis de neoglicoconjugados multivalentes con núcleo de POSS mediante reacción de CuAAC

Se utilizó la metodología desarrollada en el punto anterior para alquinos simples en la formación de neoglicoconjugados multiméricos basados en POSS a partir de los carbohidratos **40-49** de la Figura 23. Al igual que en el punto anterior, también se observó que las reacciones con mejores rendimientos eran aquellas en las que se utilizaba el sistema precatalítico $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico a temperatura ambiente en una mezcla bifásica $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (Tabla 14, entradas 4-9). Los octatriazoil-POSS **69a-f** mostraron señales bien resueltas en ^1H y ^{13}C RMN, y un único singlete en ^{29}Si RMN en el intervalo de -67.3 a -67.9 ppm que confirmó la estructura T_8 cúbica perfecta que presentaban estos derivados. Una excepción fueron los C-glicósidos **69e-f** en cuyos espectros de RMN de ^{29}Si no se observó ninguna señal bien definida debido a que son mezclas estadísticas de los correspondientes isómeros *E/Z*.

Tabla 14. Preparación de glico-POSS mediante reacción de CuAAC, a partir de carbohidratos protegidos.



Entrada	Alquino	Catalizador	Disolvente	$T^{[a]}$ (°C)	t (h)	Producto	Rdto (%)
1	a	(EtO) ₃ P·CuI ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	69a	44
2	a	(EtO) ₃ P·CuI ^[b]	tolueno	80 (MW)	9	69a	63
3	a	[Cu(C18 ₆ tren)]Br ^[b]	tolueno	80 (MW)	3	69a	78
4	a	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	2	69a	85
5	b	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	3.5	69b	80

Tabla 14. (continuación)

Entrada	Alquino	Catalizador	Disolvente	$T^{[a]}$ (°C)	t (h)	Producto	Rdto (%)
6	c	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	3	69c	77
7	d	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	3	69d	81
8	e	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	7	69e	62
9	f	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	7	69f	60

^[a] MW indica que la reacción se llevó a cabo con irradiación de microondas. ^[b] La reacción se llevó a cabo en presencia de *i*Pr₂NEt (2 equiv por grupo alquino).

Para evitar la etapa de desprotección de los grupos hidroxilos tras la reacción de CuAAC, se hicieron pruebas de reacción CuAAC con los derivados de D-manosa (**40** y **44**) y D-galactosa (**43** y **47**) totalmente desprotegidos (Figura 23). Para ello, se utilizaron las mismas condiciones óptimas de reacción que en el caso de los derivados protegidos, CuSO₄·5H₂O/ascorbato sódico y una disolución bifásica de CH₂Cl₂/H₂O (1:1). En este caso, empleando el derivado de D-manosa **40**, no se observó la formación de producto final (Tabla 15, entrada 1) y se recuperó totalmente el azido-POSS **36** y el derivado de D-manosa **40**, por lo que una mezcla bifásica de disolventes no parece ser útil para la síntesis de los derivados totalmente desprotegidos debido a la baja solubilidad de **40** en la fase orgánica. Ensayamos entonces, una mezcla de disolventes homogénea THF:H₂O (2:1), en la que se consiguió disolver todos los componentes de la reacción (Tabla 15, entrada 2). En este caso se observó la desaparición de los productos de partida **36** y **40** y la aparición en TLC de un producto con un R_f mucho menor que ambos. El producto se aisló mediante cromatografía de filtración sobre gel empleando Sephadex (G-25 y G-100) como fase estacionaria y agua como fase móvil. Sin embargo en el espectro de ²⁹Si RMN no se observó ningún singlete característico de las estructuras T₈. Se ensayó también la reacción en presencia de (BimC₄A)₃ (Figura 15) como ligando de Cu(I) que sintetizamos siguiendo el procedimiento descrito.¹⁸⁸ Este ligando ha demostrado ser muy eficaz en la catálisis de reacciones CuAAC de biomoléculas en medios acuosos. En este caso, se observó en TLC los mismos resultados que en ausencia del ligando de

Cu(I), la desaparición de los productos de partida y la aparición de un nuevo producto con un R_f muy inferior (Tabla 15, entradas 3-7). Los productos obtenidos se purificaron como los anteriores.

Tabla 15. Preparación de glico-POSS mediante CuAAC, empleando los derivados de carbohidratos desprotegidos en medio acuoso.

Entrada	Alquino	Catalizador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto (%)
1	40	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O (1:1)	25	12	no hay reacción
2	40	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	THF/H ₂ O (2:1)	25	3	80
3	40	(BimC ₄ A) ₃ CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	THF/H ₂ O (2:1)	25	3	92
4	44	(BimC ₄ A) ₃ CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	THF/H ₂ O (2:1)	25	5	87 ^[a]
5	43	(BimC ₄ A) ₃ CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	THF/H ₂ O (2:1)	25	3.5	79
6	47	(BimC ₄ A) ₃ CuSO ₄ ·5H ₂ O/ Ascorbato sódico	THF/H ₂ O (2:1)	25	3	99 ^[b]

^[a] ¹H-²⁹Si HMBC (D₂O) : δ ²⁹Si = -39.3 ppm. ^[b] ¹H-²⁹Si HMBC (D₂O): δ ²⁹Si = -39.4 ppm.

Los espectros de ¹H RMN de los productos aislados presentaron dos conjuntos de señales superpuestas: un conjunto de señales anchas y otras bien resueltas, como se puede observar en el caso de la CuAAC con el alquino **43** (Figura 24a). No se observó ninguna señal en los espectros monodimensionales de ²⁹Si RMN para estos compuestos. Sin embargo, en el espectro bidimensional HMBC ²⁹Si-¹H (Figura 25) se observó una señal con un desplazamiento químico de -39.3 ppm (Tabla 15, entradas 4, 6), que es la región típica de los organosilanotrioles y que debe de corresponder por ello al organosilanotriol²¹⁷ **70** (Figura 26). Esta señal correlaciona exclusivamente con las señales bien resueltas del espectro, sin que se pudiera encontrar una señal de ²⁹Si correspondiente a las señales ensanchadas del espectro de ¹H RMN. Estos resultados parecen indicar que, bien durante la reacción o durante la purificación y manipulación

²¹⁷ Sugahara, Y.; Inouea, T.; Kuroda, K. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 53.

del producto en agua, se estaba produciendo la hidrólisis y reestructuración del armazón inorgánico de POSS, formándose una mezcla compleja de diferentes silsesquioxanos con diferentes estructuras que no es posible identificar por ^{29}Si RMN monodimensional debido a la pequeña concentración relativa de cada una de ellas y a la inequivalencia magnética de las señales de ^{29}Si de las estructuras de menor simetría. La mezcla compleja de silsesquioxanos se correspondería con las señales anchas del espectro de ^1H RMN y el organosilanotriol con las bien resueltas. Existen muy pocos estudios en la bibliografía^{83b,218} donde se haya evaluado la estabilidad de derivados de POSS en agua, dado que la mayoría de los POSS descritos solo son solubles en disolventes orgánicos. Estos dos estudios describen tiempos de hidrólisis de derivados POSS T_8 en disolución acuosa neutra de 2 a 7 días.

Tratando una disolución en D_2O de este producto de reacción de **36** con el alquino **43** en un baño de ultrasonidos (1h, 60 °C), se observó que las señales bien resueltas aumentaron en intensidad a expensas de las anchas, que terminaron desapareciendo por completo (Figura 24b).

²¹⁸ Henig, J.; Tóth, T.; Engelmann, J.; Gottschalk, S.; Mayer, H. A. *Inorg. Chem.* **2010**, *13*, 6124.

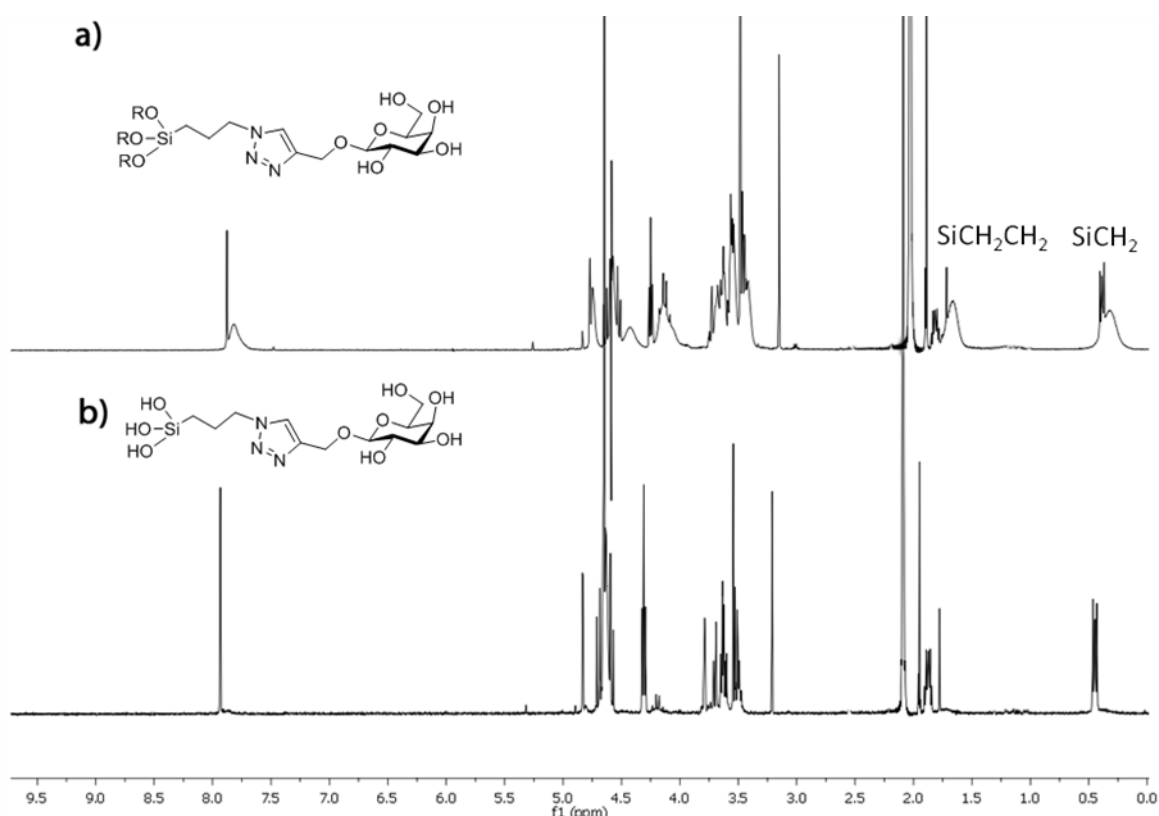


Figura 24. a) ^1H RMN (D₂O) del producto obtenido mediante reacción de CuAAC de octaazido-POSS **36** y el alquino **43** tras purificación mediante cromatografía de filtración sobre gel. b) ^1H RMN (D₂O) de la misma muestra después de aplicar ultrasonidos (1h, 60 °C).

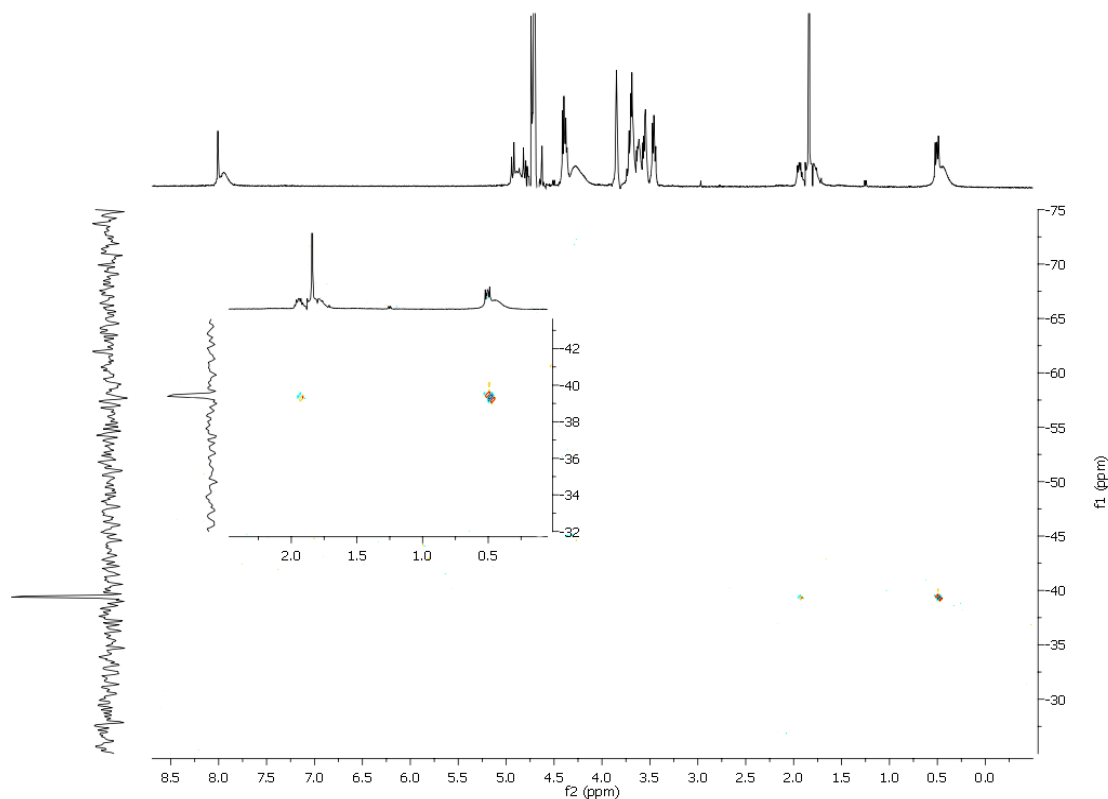


Figura 25. Espectro HMBC ^{29}Si - ^1H (D₂O) del producto obtenido por reacción de CuAAC del octa-azido-POSS **36** con el alquino **43** en medio acuoso.

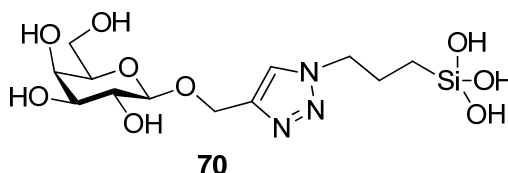


Figura 26

En cuanto a los experimentos de espectrometría de masas HR-MS, se observó el pico molecular característico del organosilanotriol **70** (Figura 26) además de un complejo número de picos correspondientes a diferentes especies de silsesquioxanos con diferentes estructuras, cuya intensidad disminuye a medida que aumenta la masa molecular (Figura 27). Los experimentos de ^1H y ^{29}Si RMN y los de espectrometría de masas parecen indicar que los ultrasonidos en agua promueven la ruptura de las estructuras cúbicas T_8 a otras de menor orden, incluyendo especies oligoméricas desordenadas.

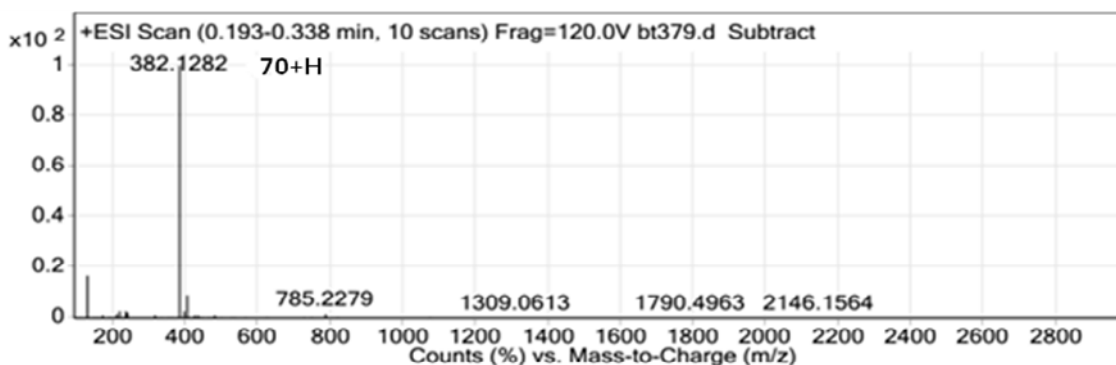


Figura 27. HR-MS del producto obtenido por reacción de CuAAC de octa-azido-POSS **36** y el alquino **43** en medio acuoso. La masa del glico-POSS T_8 final esperado es de 2855.8258.

Como ya hemos explicado antes, los POSS son sensibles a pH básicos, por lo que medimos el valor del pH de las disoluciones acuosas (10 mg/mL) de los compuestos obtenidos en las reacciones del azido-POSS **36** con **43** y **47**, tras la purificación en columna de filtración sobre gel, que resultaron ser para nuestra sorpresa de 8.8 y 9.2 respectivamente. Estos valores de pH eran lo suficientemente elevados como para producir la reestructuración e hidrólisis de la caja T_8 . Con la finalidad de estudiar si las condiciones de reacción eran las responsables de esta subida del pH, se hizo una evaluación del pH que proporcionaba al medio cada uno de los reactivos utilizados en la reacción CuAAC (Tabla 16). Para ello, se disolvió la cantidad de ascorbato sódico utilizada en una reacción estándar (pH = 7.78) y a continuación se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,

observando una disminución del pH hasta 5.35. Por último se añadió el catalizador (BimC₄A)₃ produciéndose una subida del pH hasta 7.00 que iba disminuyendo poco a poco con el tiempo (Tabla 16). Ninguno de los valores de pH inducidos por cada uno de los reactivos es similar al que se obtiene en una disolución de los compuestos que se producen en esta reacción. La baja basicidad del grupo 1-alquil-1,2,3-triazol²¹⁹ presente en los productos de reacción tampoco permite explicar este incremento del pH en las dos reacciones mencionadas.

Tabla 16. Estudios de pH de los reactivos utilizados.

Entrada	pH	Reactivo
1	7.78	Ascorbato sódico
2	5.35	+ CuSO ₄
3	7.00	+ (BimC ₄ A) ₃
4	6.15	tras 20 min

Se monitorizó también la evolución del pH de una reacción CuAAc haciendo reaccionar el alquino **55** con el azido-POSS **36** en dos de las condiciones que se habían empleado para la síntesis del glico-POSS **68h** (Tabla 17): en el método A se empleó CuSO₄·5H₂O (0.5equiv)/ascorbato sódico (5 equiv.) en THF:H₂O (2:1) como disolvente y en el método B se utilizó CuSO₄·5H₂O (0.5 equiv)/ascorbato sódico (5 equiv), (BimC₄A)₃ (1 equiv) como ligando de cobre en THF:H₂O (2:1) como disolvente. En el método A el pH más alto observado fue 6.8 y en el caso del método B fue 7.8, este último sí lo suficientemente básico como para provocar la hidrólisis del armazón de silsesquioxano, pero aún lejos de los valores medidos para las disoluciones de los productos de reacción aislados.

²¹⁹ Abboud, J.- L. M.; Foces-Foces, C.; Notario, R.; Trifonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3031.

Tabla 17. Evolución del pH durante la reacción de CuAAC de **36** con **55**.

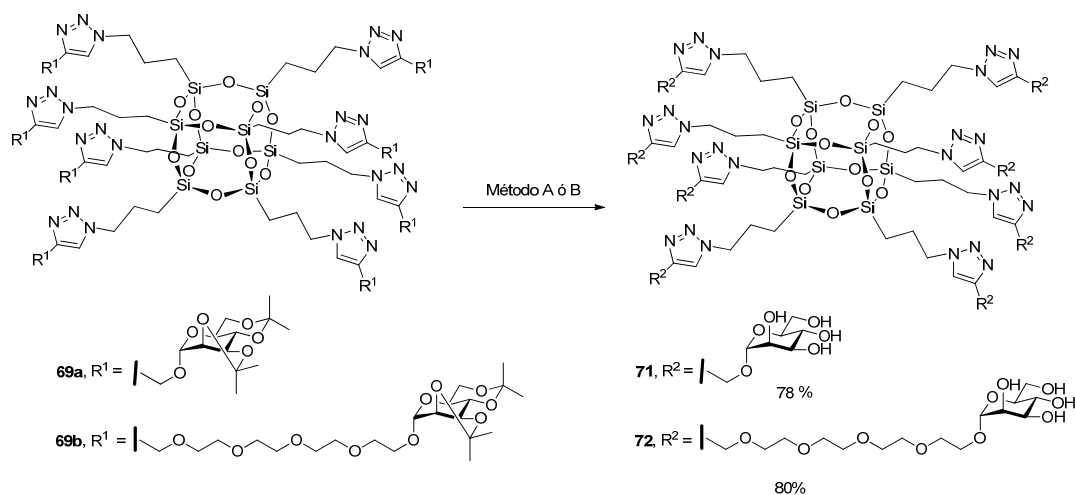
Entrada	<i>t</i> (min)	pH ^[a] Método A	pH ^[b] Método B
1	1	6.35	7.36
2	2	6.39	7.15
3	3	6.40	7.22
4	4	6.37	7.30
5	5	6.22	7.36
6	10	6.16	7.36
7	20	6.38	7.80
8	30	6.40	7.73
9	40	6.51	7.53
10	50	6.79	7.54
11	60	6.59	7.25
12	120	6.19	7.00
13	1640	5.93	6.80

^[a] Método A: CuSO₄·5H₂O (0.5 equiv)/ascorbato sódico (5 equiv.) en THF:H₂O (2:1). ^[b] Método B: CuSO₄·5H₂O (0.5 equiv)/ascorbato sódico (5 equiv), (BimC₄A)₃ (1 equiv) en THF:H₂O (2:1).

4.2.6. Desprotección de los grupos hidroxilos de los glico-POSS

De forma general, los POSS son compuestos estables en medio ácido débil y en medio neutro e inestables en medio básico. De acuerdo con esto, se procedió a desproteger los glico-POSS que poseían grupos isopropiliden acetal **69a-b**, para lo que son necesarias condiciones ácidas suaves. Se ensayaron dos métodos: ácido trifluoroacético en una mezcla de H₂O/THF (1:1) (método A) y ácido acético al 80% en agua (método B). En ambos casos se obtuvieron los compuestos desprotegidos **71** y **72** con buenos rendimientos 78 y 80%, respectivamente (Esquema 37). Los espectros de ¹H y ¹³C RMN mostraron un único conjunto de señales bien resueltas, como cabría esperar

dada la simetría cúbica del producto. Los espectros de ^{29}Si RMN de **71** y **72** mostraron una única señal a -66.4 y -66.9 , respectivamente, lo que confirma que ambos presentan una estructura T_8 intacta. Además los espectros de MALDI-TOF mostraron el pico molecular correspondiente a esta estructura (Figura 28).



Esquema 37

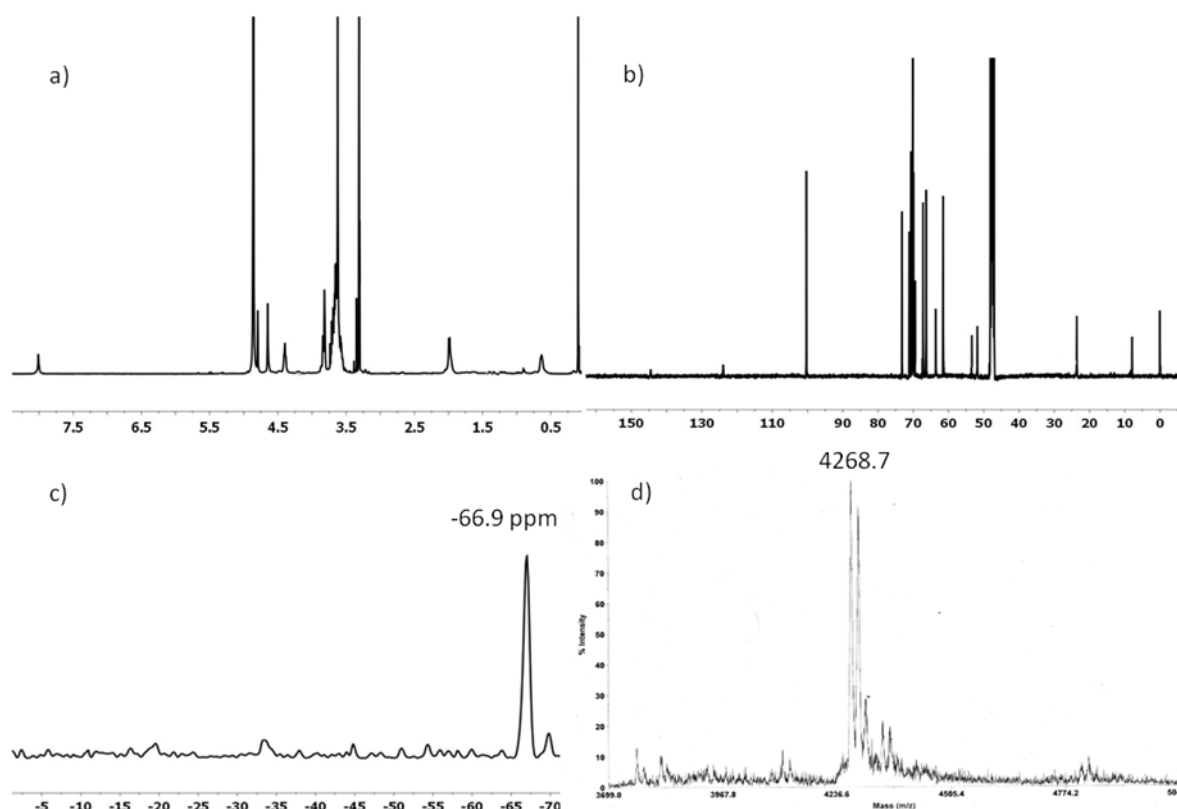


Figura 28. a) ^1H RMN (CD_3OD) del compuesto **72**. b) ^{13}C RMN (CD_3OD) del compuesto **72**. c) Proyecciones de ^{29}Si del espectro HMQC (^{29}Si - ^1H) (CD_3OD) del compuesto **72**. d) MALDI-TOF del compuesto **72**.

Para la desprotección de los grupos acetato de los glico-POSS **69c-d** se ensayaron diferentes métodos de desprotección (Tabla 18) con la finalidad de encontrar el método más suave que no comprometiera la estructura cúbica del silsesquioxano.

Tabla 18. Métodos de desprotección de grupos acetato ensayados.

Entrada	Glico-POSS	Catalizador	Disolvente	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Rdto (%)
1	69c	K_2CO_3 ^[a]	MeOH	25	3	90
2	69d	K_2CO_3 ^[b]	MeOH	25	6	98
3	69c	NH_3/MeOH	MeOH	25	3	92
4	69d	NH_3/MeOH	MeOH	25	3	99 ^[c]
5	69d	KCN	MeOH	25	12	96
6	69d	Mg, MeOH	MeOH	25	48	77

^[a] En la reacción se emplea un 15% de K_2CO_3 . ^[b] En la reacción se emplea un 4% de K_2CO_3 . ^[c] ^{29}Si RMN $\delta = -43.0$ ppm.

En todos los casos se observa la desprotección de los glico-POSS **69c-d**, pero en ninguno de los casos se observó en ^{29}Si RMN la señal esperada de una estructura T_8 sino solo una señal a -43.0 ppm que corresponde probablemente, por el valor del desplazamiento químico, con el disilanol²¹⁸ **73** (Figura 29).

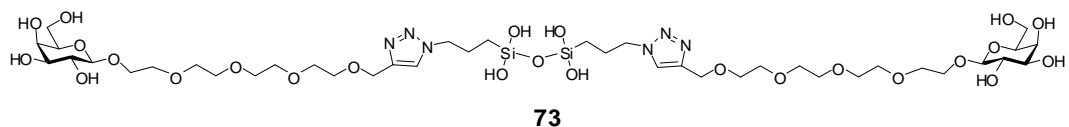


Figura 29

4.2.7. Estudio de estabilidad del glico-POSS **72** en agua

Como ya se ha explicado, en la bibliografía existen solo dos trabajos en los que se ha estudiado la estabilidad de los POSS en agua, observándose que con el tiempo (2-7 días) acaban sufriendo una reestructuración del armazón molecular e hidrólisis.^{83b,218} Estos precedentes, junto con nuestros propios resultados en la reacción de CuAAC cuando se utilizaba agua en el medio de reacción, nos llevaron a plantearnos estudiar la estabilidad de nuestros glico-POSS en disolución acuosa, para lo cual seleccionamos el glico-POSS **72**. Llevamos a cabo experimentos de HMBC ^{29}Si - ^1H (más sensible que los espectros monodimensionales de ^{29}Si) a diferentes tiempos y a dos valores de pH. Para ello, se prepararon disoluciones del glico-POSS **72** (30 mg/mL) en dos tampones diferentes: 0.60 mM tampón fosfato (Tampón A) y 10 mM tampón HEPES, 150 mM NaCl, 2 mM CaCl_2 (Tampón B).

Utilizando el tampón A a $\text{pH} = 6.35$ se observó la casi completa desaparición de la señal de T_8 del glico-POSS **72** a -66.6 ppm a las 24 horas y la aparición de una nueva señal a -39.9 ppm, correspondiente al organosilanotriol **74** (Figura 30). Sin embargo, utilizando el mismo tampón a $\text{pH} = 7.28$ se observó el comienzo de la desaparición de la señal de T_8 al cabo de unas 6 horas, mucho más rápido que a $\text{pH} = 6.35$ como era de esperar. Tras 24 h, esta señal desapareció por completo, y se observó la aparición de dos señales una a -39.8 ppm correspondiente al organosilanotriol **74** y otra a -49.5 ppm correspondiente al disilanol **75** (Figura 31). Estas dos formas se encuentran en equilibrio.²¹⁸

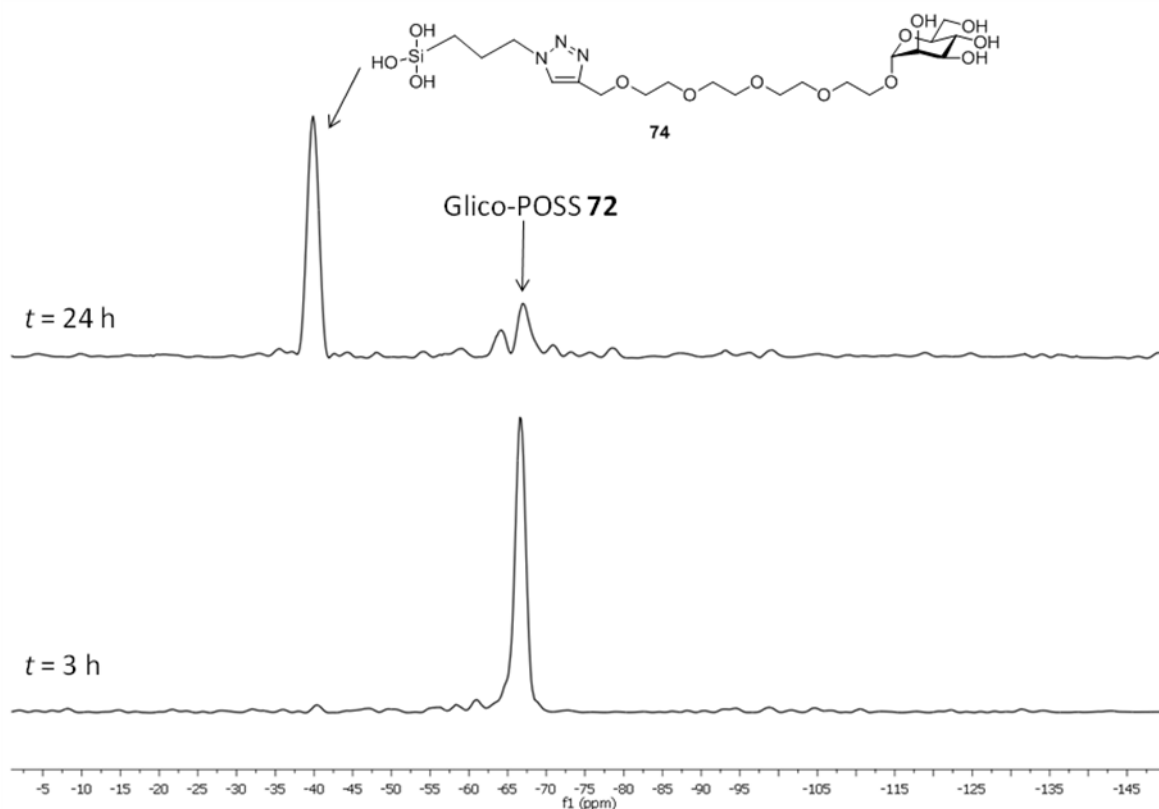


Figura 30. Proyecciones de ^{29}Si del espectro HMBC ^{29}Si - ^1H del glico-POSS **72** en agua (+10% D_2O) con el tampón A a pH = 6.33.

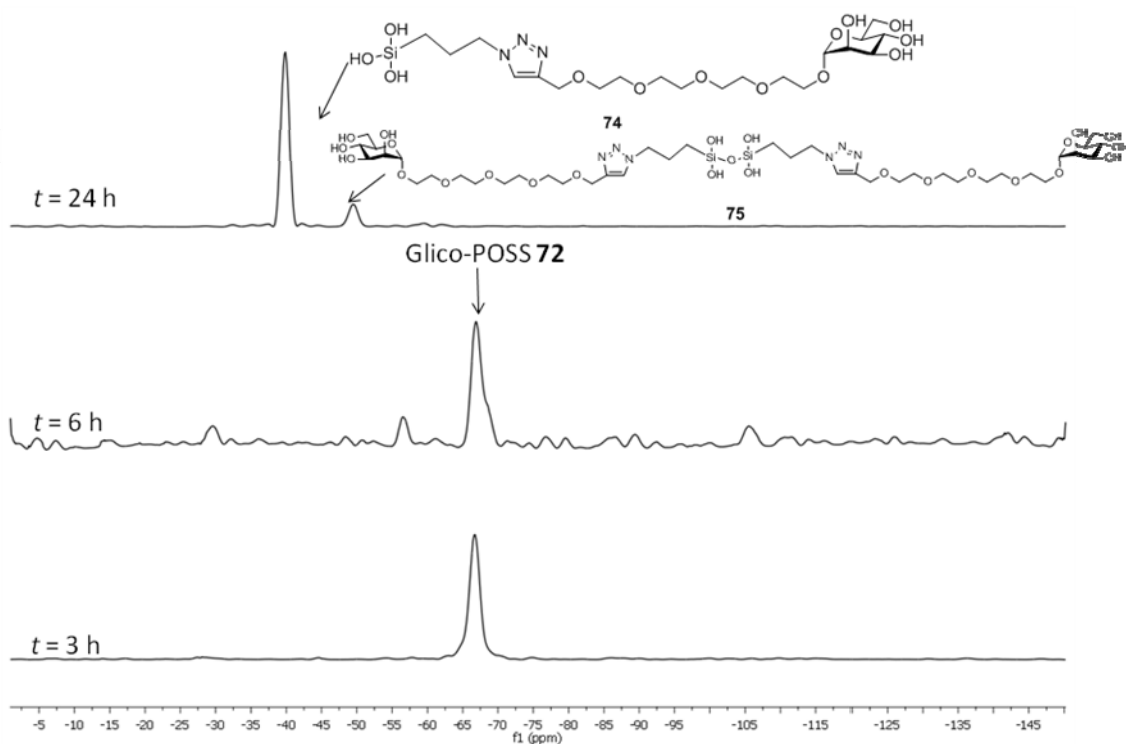


Figura 31. Proyecciones de ^{29}Si del espectro HMBC ^{29}Si - ^1H del glico-POSS **72** en agua (+10% D_2O) con el tampón A a pH = 7.28.

Se estudió también la estabilidad del glico-POSS **72** con el tampón B a dos valores de pH midiendo espectros de HMBC ^{29}Si - ^1H cada tres horas. Se observó que **72** era más estable en el tampón B a pH = 6.55 que a pH = 6.35 en el tampón A, a pesar de que la basicidad del medio era algo mayor en el primero (Figura 32). Además, no se observó la aparición de nuevas especies procedentes de la reestructuración del núcleo de silsesquioxano hasta las 24 h. Al cabo de 48 h se observó la aparición del pico correspondiente al organosilanotriol **74**. Por tanto, la composición del tampón influye en la estabilidad del glico-POSS, que como hemos visto resultó ser menos estable en el tampón fosfato que en el tampón HEPES. A continuación se disolvió el glico-POSS **72** en el tampón B a un pH = 7.20 y se observó que la reestructuración del armazón inorgánico comenzaba después de 9 horas (Figura 33), formándose una compleja mezcla de especies (silsesquioxanos y silanoles) imposibles de detectar por la pequeña concentración relativa de cada una de ellas y la inequivalencia magnética de los núcleos de ^{29}Si de las especies formadas, debido a su baja simetría. Por tanto, podemos concluir diciendo que los glico-POSS sintetizados en este capítulo son inestables en agua y que su estabilidad depende tanto del pH (a mayor basicidad menor estabilidad) de la disolución como de la composición del tampón utilizado. No obstante, incluso a pH fisiológico (pH = 7.2) la estructura de POSS T₈ tiene una vida media en agua superior a las 9 horas. Si comparamos estas estabilidades con las descritas^{83b,218} para otros derivados de POSS solubles en agua, observamos que la estabilidad de los POSS con un grupos triazol es mucho menor, lo que parece indicar que este grupo está acelerando la reestructuración e hidrólisis de estos compuestos.

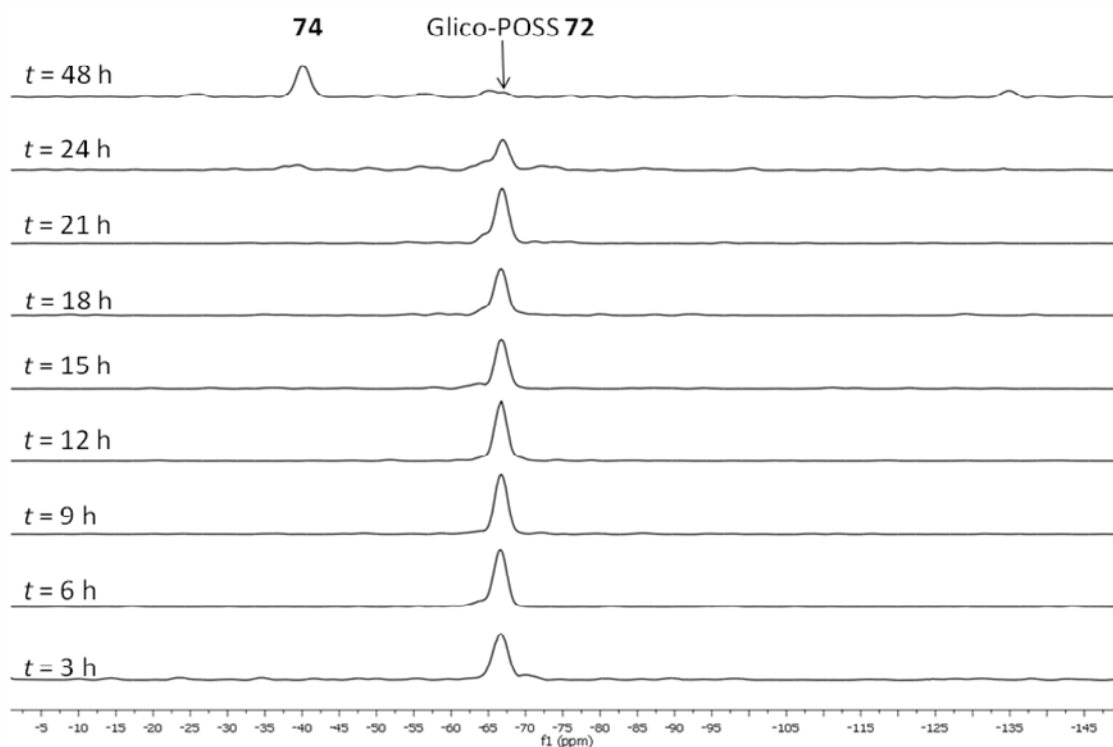


Figura 32. Proyecciones de ^{29}Si del espectro HMBC ^{29}Si - ^1H del glico-POSS 72 en agua (+10% D_2O) con el tampón B a pH = 6.55.

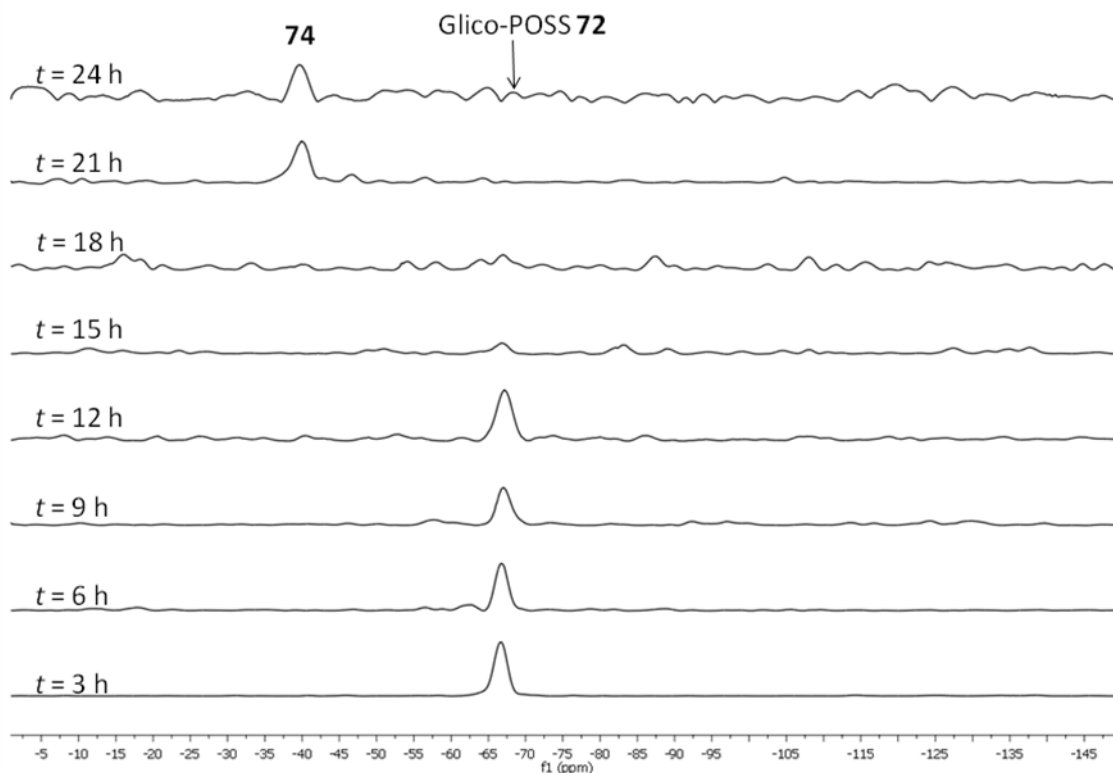


Figura 33. Proyecciones de ^{29}Si del espectro HMBC (^{29}Si - ^1H) del glico-POSS 72 en agua (+10% D_2O) con el tampón B a pH 7.20.

Este período de hidrólisis observado para nuestros compuestos en condiciones fisiológicas, junto con la muy baja toxicidad que generalmente presentan los organosilanos monoméricos, sugiere la posibilidad de poder emplear los silsesquioxanos para aplicaciones in vivo a pesar de la labilidad de la estructura de Si/O. La degradación del núcleo de POSS puede permitir una eliminación más rápida de los POSS (o más bien de sus fragmentos) del cuerpo.

5. Estudio de la interacción de los glico-POSS con la lectina modelo concanavalina A

5.1 Técnicas biofísicas empleadas en el estudio de la interacción multivalente

La afinidad de los neoglicoconjugados por las lectinas se puede evaluar mediante diferentes ensayos de unión tales como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), ELLA (Enzyme-Linked Lectin Assay),²²⁰ ITC (Isothermal Titration Calorimetry),²²¹ SPR (Surface Plasmon Resonance),²²² FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), ensayos de inhibición de hemaglutinación (HIA),²²³ cristalografía de rayos X y técnicas análogas. La HIA es una técnica que está basada en el fenómeno de aglutinación o agregación que sufren los glóbulos rojos en presencia de una lectina. En esta técnica se mide la cantidad de neoglicoconjugado que impide la aglutinación de los glóbulos rojos y nos proporciona datos de IC₅₀, con un margen de error bastante grande, principal inconveniente de esta técnica. La técnica ELLA es una variación de la técnica ELISA, en la que se mezclan un ligando soluble objeto de estudio y un ligando inmovilizado que compiten por la unión de un conjugado lectina-enzima. Después de la incubación de todos los componentes se retira la disolución del pocillo que contiene el ligando inmovilizado y se añade un sustrato que interacciona con la enzima del conjugado produciendo color en el medio cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de lectina retenida por el ligando inmovilizado e inversamente proporcional a la afinidad del ligando soluble. Esta técnica nos proporciona datos de IC₅₀ con más rigor que la HIA; pero presenta la desventaja de necesitar un conjugado lectina-enzima, no siempre disponible para todas las lectinas. Las técnicas de ITC y SPR serán comentadas con más detenimiento a continuación. Cada técnica presenta un fundamento físico-químico diferente, por lo que se pueden obtener resultados de análisis distintos dependiendo de la técnica utilizada, siendo en algunos casos complementarios.

²²⁰ Leriche, V.; Sibille, P.; Carpentier, B. *Appl Environ Microbiol.* **2000**, *66*, 1851.

²²¹ Dam, T. K.; Brewer, C. F. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 387.

²²² Gutierrez-Gallego, R.; Has ley, S. R.; van Miegem, V. F. L.; Vliegthart, J. F. G.; Kamerling, J. P. *Glycobiology* **2004**, *14*, 373.

²²³ Lotan, R.; Skutelsky, E.; Danon, D.; Sharon, N. *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 8518.

5.1.1. Resonancia de Plasmón de Superficie (SPR)

Los plasmones son oscilaciones colectivas de los electrones de la banda de conducción de un metal. La resonancia de plasmón de superficie es un fenómeno óptico que ocurre cuando una luz polarizada se dirige desde una capa de mayor índice de refracción (un prisma) hacia una de menor índice de refracción, que en este caso es una capa metálica de oro o de plata que se sitúa entre un prisma y la muestra. La luz que incide en la interfase entre el metal y el prisma provoca la excitación de los electrones de su superficie que oscilan entonces en resonancia con los fotones generando una onda de plasmón superficial (onda evanescente) y amplificando el campo evanescente en la cara más alejada del metal. Si la capa de metal es lo suficientemente delgada como para permitir al campo evanescente penetrar hasta la superficie opuesta, el efecto será muy dependiente del medio adyacente al metal. Este fenómeno sucede sólo cuando la luz incide con un ángulo específico (ángulo de resonancia) que depende de la frecuencia, el grosor de la capa metálica y el índice de refracción del medio que se encuentra inmediatamente sobre la superficie metálica. La producción de esta resonancia de plasmón superficial absorbe parte de la energía de la luz reduciendo la intensidad de la luz reflejada internamente. Los cambios que suceden en el medio provocados por interacciones biológicas pueden ser apreciados detectando los cambios de intensidad de la luz reflejada o el ángulo de resonancia. Esto permite realizar medidas directas en tiempo real, sin marcaje, así como el análisis de muestras complejas sin purificación previa y se necesita muy poca cantidad de muestra (Figura 34).²²⁴

²²⁴ a) Kapoor, M.; Thomas, C. J.; Bachhawat-Sikder, K.; Sharma, S.; Surolia, A. *Meth. Enzymol.* **2003**, 362, 312. b) *Handbook of Surface Plasmon Resonance*. Schasfoort, R.B.M.; Tudos A. J. (Eds.), RSC Publishing, Cambridge, **2008**.

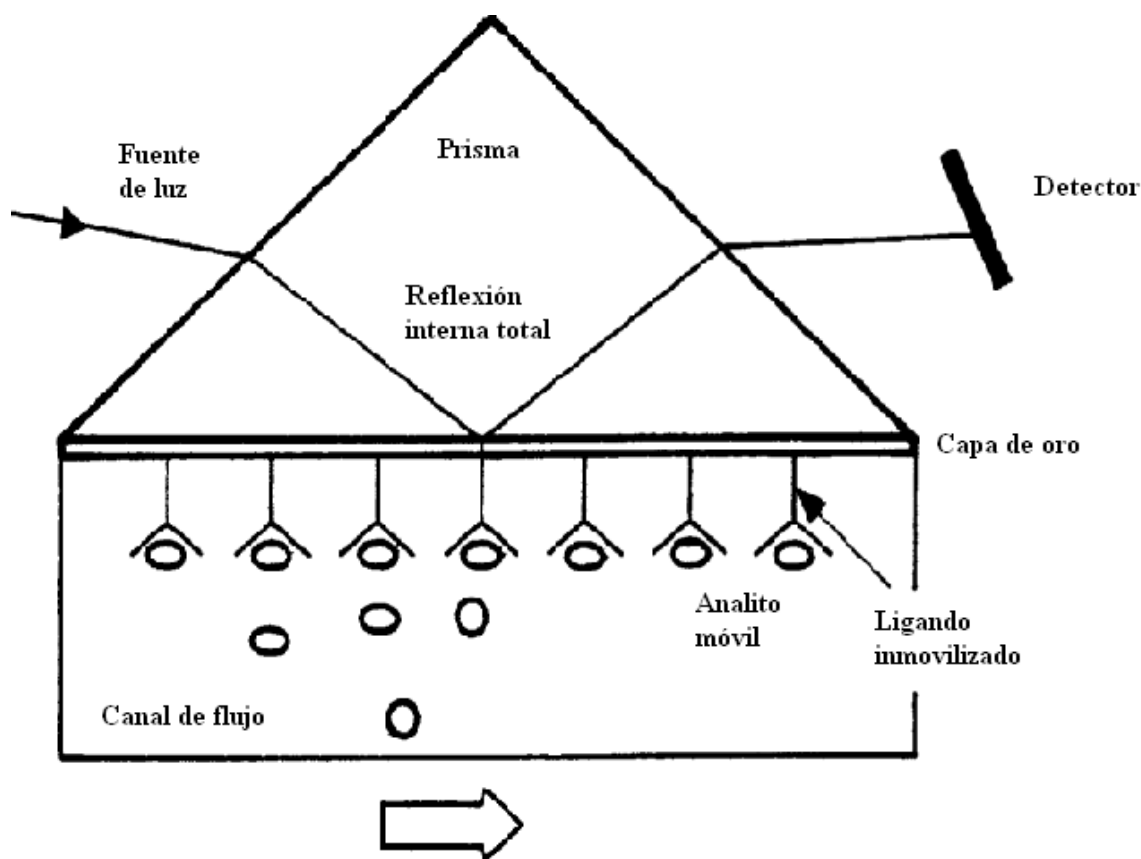


Figura 34. Esquema de un instrumento de SPR

Estos sistemas de análisis tienen tres componentes esenciales: el chip sensor, el sistema óptico y un sistema de microcanales. El chip sensor es una lámina de vidrio recubierto de una capa fina de oro, unida covalentemente a una matriz, generalmente de dextrano carboximetilado, sobre la cual se inmovilizan las biomoléculas objeto de estudio. El sistema óptico usa un detector de matriz de diodos para monitorizar la posición del ángulo de resonancia que cambia una vez que se produce la interacción entre el ligando y el analito. El ángulo de resonancia se expresa en unidades de resonancia (RU), una respuesta de 1000 RU corresponde a un cambio en la concentración de la superficie del chip sensor de 1 ng/mm^2 . El sistema de microcanales está constituido por un conjunto de canales, simples loops y válvulas neumáticas y tiene como función la generación de un flujo constante de la fase móvil que lleva el analito. Esta técnica nos proporciona datos cinéticos como son la constante de velocidad de asociación y disociación y también datos termodinámicos.

5.1.2. Calorimetría de Valoración Isotérmica (ITC)

Es una técnica física que permite determinar los parámetros termodinámicos de las interacciones químicas. Es una técnica cuantitativa mediante la cual se pueden medir directamente constantes de afinidad (K_A), cambios de entalpía (ΔH) y la estequiometría (n) de la interacción entre dos o más moléculas en disolución. De este modo es posible calcular la energía de Gibbs (ΔG) y la variación de la entropía (ΔS) del proceso mediante la ecuación:

$$\Delta G = -RT \ln K_A = \Delta H - T\Delta S$$

R = constante universal de los gases ideales; T = temperatura absoluta.

Un calorímetro está compuesto por dos celdas idénticas hechas de un material conductor térmico altamente eficiente recubierto por una manta adiabática (Figura 35). Se emplean circuitos termopila/termopar muy sensibles para detectar diferencias en la temperatura entre la celda de referencia (llena de tampón o agua) y la celda de muestra que contiene la macromolécula. Antes de la adición del ligando se aplica una potencia constante ($< 1\text{mW}$) a la celda de referencia y se pone en funcionamiento un circuito de retroalimentación que activa un calefactor en la celda de la muestra. Durante el experimento el ligando es añadido a la celda de la muestra en cantidades perfectamente conocidas produciendo calor o absorbiendo calor del medio dependiendo de la naturaleza de la unión. Las medidas que se recogen son la potencia en función del tiempo requerida para mantener una temperatura idéntica entre la celda de muestra y la de referencia.²²⁵

²²⁵ a) O'Brien, R.; Ladbury, J. E.; Chowdry B.Z. *Isothermal titration calorimetry of biomolecules*. **2000**, Ed. Harding, S.E.; Chowdry, B.Z, Oxford University Press. b) Dam, T. K.; Brewer, C. F. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 387.

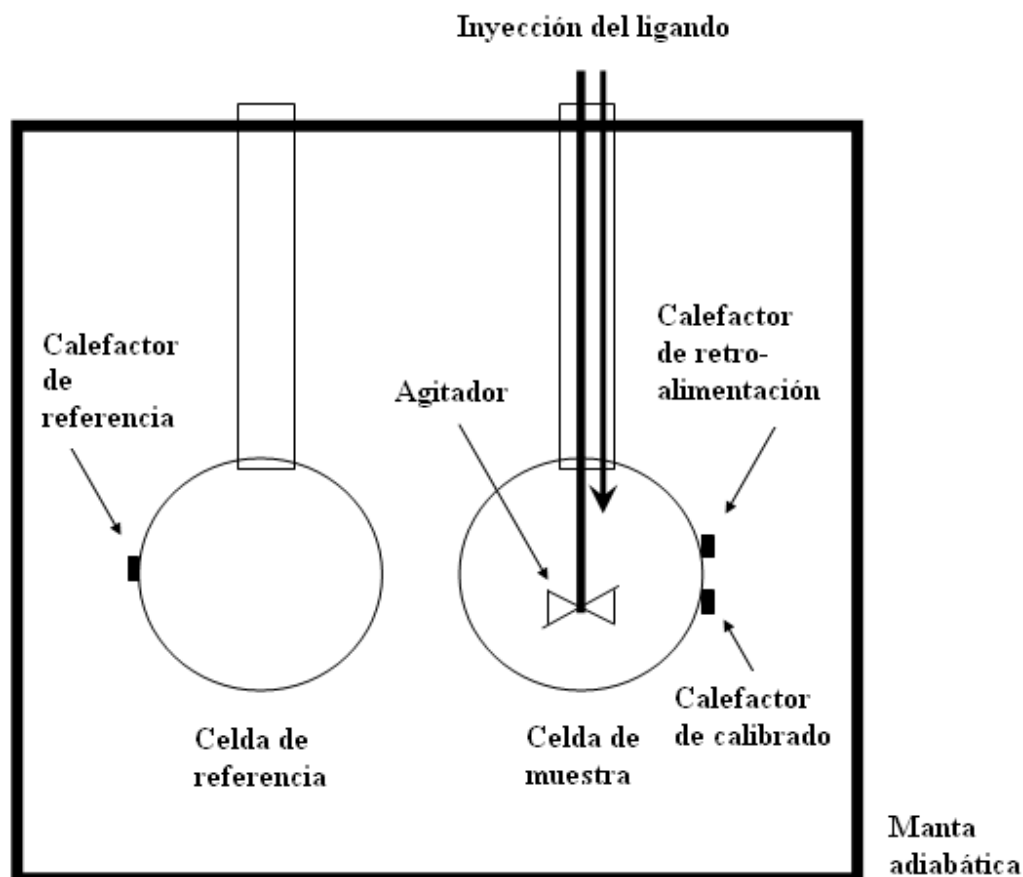


Figura 35. Esquema de un instrumento de ITC.²²⁶

En una reacción exotérmica, la temperatura de la celda de muestra aumenta a medida que se adiciona el ligando. Esto provoca una disminución de la potencia eléctrica aplicada al calefactor de la celda de muestra para mantener las temperaturas iguales en las dos celdas. En una reacción endotérmica, ocurre lo contrario, el circuito de retroalimentación aumenta la potencia aplicada para mantener la temperatura constante.

Los datos se recogen como las $\mu\text{cal/s}$ necesarias para mantener a la misma temperatura la celda de muestra y la de referencia. Como resultado se obtienen una serie de picos de flujo de calor/inyección que pueden integrarse con respecto al tiempo dando lugar al calor producido en cada inyección. Estos calores producidos se pueden analizar en función de la concentración molar de ligando y macromolécula usados en el experimento para obtener los parámetros termodinámicos de la unión.

²²⁶ VP-ITC Instruction Manual 2001. Microcal Inc., Northampton, MA. <http://www.microcalorimetry.com>.

5.2. Lectinas

Las lectinas son proteínas que unen mono- u oligosacáridos reversiblemente y con alta especificidad, están desprovistas de actividad catalítica y no intervienen en la respuesta inmune. Cada lectina contiene normalmente dos o más lugares de unión de carbohidratos. Además, cuando interaccionan con células, por ejemplo eritrocitos, se unen a los azúcares de la superficie celular produciendo un entrecruzamiento (“cross-linking”) con ellas y la consiguiente precipitación, a este fenómeno se le denomina aglutinación. También es común que se produzca entrecruzamiento con polisacáridos o glicoproteínas, provocando su precipitación. Ambos fenómenos, precipitación y aglutinación son inhibidos por ligandos de carbohidratos específicos para cada lectina.²²⁷

Las lectinas se encuentran en la mayoría de los organismos, desde los virus, las bacterias y las plantas hasta los animales. Representan un grupo heterogéneo de proteínas generalmente oligoméricas, con una amplia variedad de tamaños, estructuras y organización molecular. Existen numerosas clasificaciones de lectinas atendiendo a la especificidad de monosacáridos u oligosacáridos, estructura molecular, según los lugares de unión o la función que desempeñan. La mayoría de las lectinas disponibles comercialmente son lectinas de plantas. Pertenecen a una clase de lectinas simples que están compuestas por un número pequeño de subunidades de tamaño moderado. Muchas de ellas han sido bien estudiadas²²⁸ dado que se pueden conseguir en grandes cantidades. Muestran una gran variedad de especificidades y son útiles en glicobiología y como sistemas modelo para el estudio de las interacciones carbohidrato-proteína, entre otras aplicaciones.

La Concanavalina A (Con A) es la lectina de leguminosas más estudiada y se encuentra en los guisantes. La Con A tiene especificidad por α -D-piranosas como la D-glucosa y la D-manosa, que tienen grupos hidroxilo en la misma disposición espacial en C-3, C-4 y C-6.²²⁹ Esta proteína se presenta como un tetrámero a un $\text{pH} > 7$, como un dímero a un $5.6 < \text{pH} < 6$ y como un monómero a $\text{pH} < 5.6$. Cada monómero ($M =$

²²⁷ a) Pusztai, A.; Bardocz, S. *Lectins Biomedical Perspectives*. **2005**. Taylor & Francis. b) Ambrosi, M.; Cameron, N. R.; Davis, B. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1593.

²²⁸ Loris, R.; Hamelryck, T.; Bouckaert, J.; Wyns, L. *Biochim. Biophys. Acta*. **1998**, 1383, 9.

²²⁹ Goldstein, I. J.; Poretz, R. D. **1986**. *The Lectins* (Liener, I. E.; Sharon, N.; Goldstein, I. J. eds) pp. 35–244, Academic Press, Inc., New York

25600)²³⁰ tiene un lugar de unión a carbohidratos y dos lugares de unión para iones metálicos, típicamente Mn^{2+} y Ca^{2+} , y se necesita al menos uno de los dos cationes divalentes para que se produzca la unión con los carbohidratos.²³¹ La orientación tetraédrica de los monómeros en el tetrámero sitúa los lugares de unión de los carbohidratos a una distancia de unos 72 Å entre sí.²³² En la Figura 36 se representa la estructura cristalina de la Con A unida a derivados de D-manosa. Es una proteína ampliamente utilizada para el estudio de la multivalencia con neoglicoconjugados de D-manosa. Otra ventaja es que se ha determinado la estructura cristalina de sus complejos con diferentes compuestos mono-²³³ y multivalentes.²³³

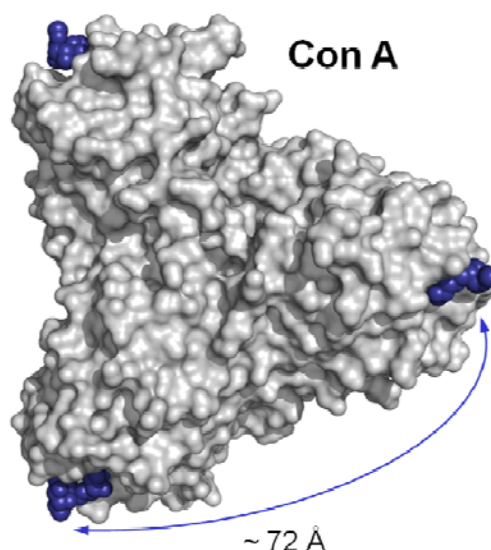


Figura 36. Estructura de la Con A (en gris) con derivados de D-manosa unidos (en azul oscuro).

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Estudio de la interacción de los glico-POSS con Con A mediante SPR

Hemos estudiado la interacción de los derivados de α -D-manosa **63** y **64** y de los glico-POSS **71** y **72** (Figura 37) con la Con A mediante SPR.

²³⁰ Gupta, D.; Dam T. K.; Oscarson S.; Bremer, C. F. *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 6388.

²³¹ Bouckaert, J.; Loris, R.; Poortmans, F.; Wyns, L. *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1995**, 23, 510.

²³² Kanellopoulos, P. N.; Pavlou, K.; Perrakis, A.; Agianian, B.; Vorgias, C. E.; Mavrommatis, C.; Soufi, M.; Tucker, P. A.; Hamodrakas, S. J. *J. Struct. Biol.* **1996**, 116, 345.

²³³ Naismith, J. H.; Emmerich, C.; Habash, J.; Harop, S. J.; Helliwell, J. R.; Hunter, W. N.; Raftery, J.; Kalb, A. J.; Yariv, J. *Acta Crystallogr.* **1994**, D50, 847.

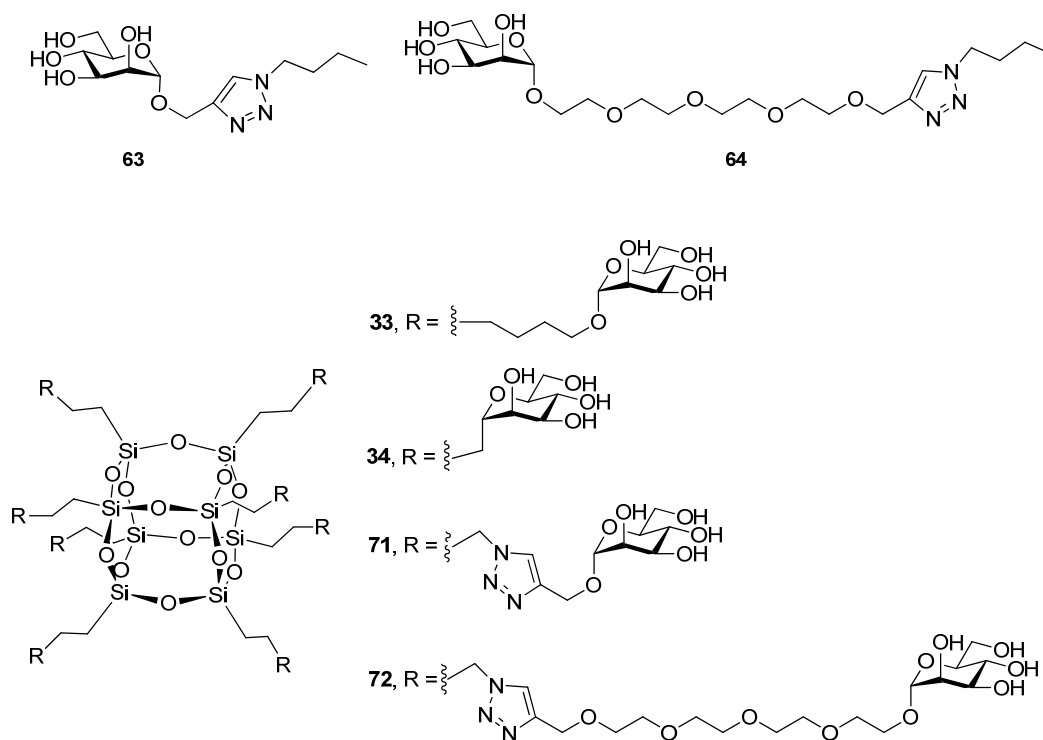


Figura 37

En estos estudios, se inmovilizó la Con A a un chip sensor CM5 mediante unión covalente por reacción con *N*-hidroxisuccinida (NHS) y *N*-etil-*N'*-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) a pH = 4.5. Como control negativo se utilizó TSST-1 (toxina del síndrome del shock tóxico), que no une D-manosa, y Con A desnaturalizada.²³⁴ Como fase móvil se empleó el tampón 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂ a pH = 7.4. Para calcular los parámetros termodinámicos, cada uno de los ligandos se diluyó en el tampón a diferentes concentraciones: 500 μM , 250 μM , 125 μM , 62.5 μM , 31.2 μM , 15.6 μM , 7.8 μM , 3.9 μM , 1.9 μM , y 0.9 μM .

Se comenzó el estudio valorando la interacción de los carbohidratos modelo **63** y **64** (Figura 37) con la Con A. En este caso, no se pudo cuantificar la interacción debido al bajo peso molecular de estos compuestos ya que la técnica SPR es poco sensible para ligandos de pequeño tamaño.

Se valoró el glico-POSS **71** con la Con A utilizando como control negativo TSST-1 (Figura 38a) y Con A desnaturalizada por tratamiento con cloruro de guanidinio (Figura

²³⁴ Beccati, D.; Halkes, K. M.; Batema, G. D.; Guillena, G.; Carvalho de Souza, A.; van Koten, G.; Kamerling, J. P. *ChemBioChem* **2005**, 6, 1196.

38b). En ambos sensogramas observamos que la interacción entre la D-manosa y la Con A es un proceso de asociación y disociación rápida, además, en cada inyección antes de la disociación se observa una fase de meseta. Se observó el mismo tipo de interacción con el glico-POSS **72** (Figura 39).

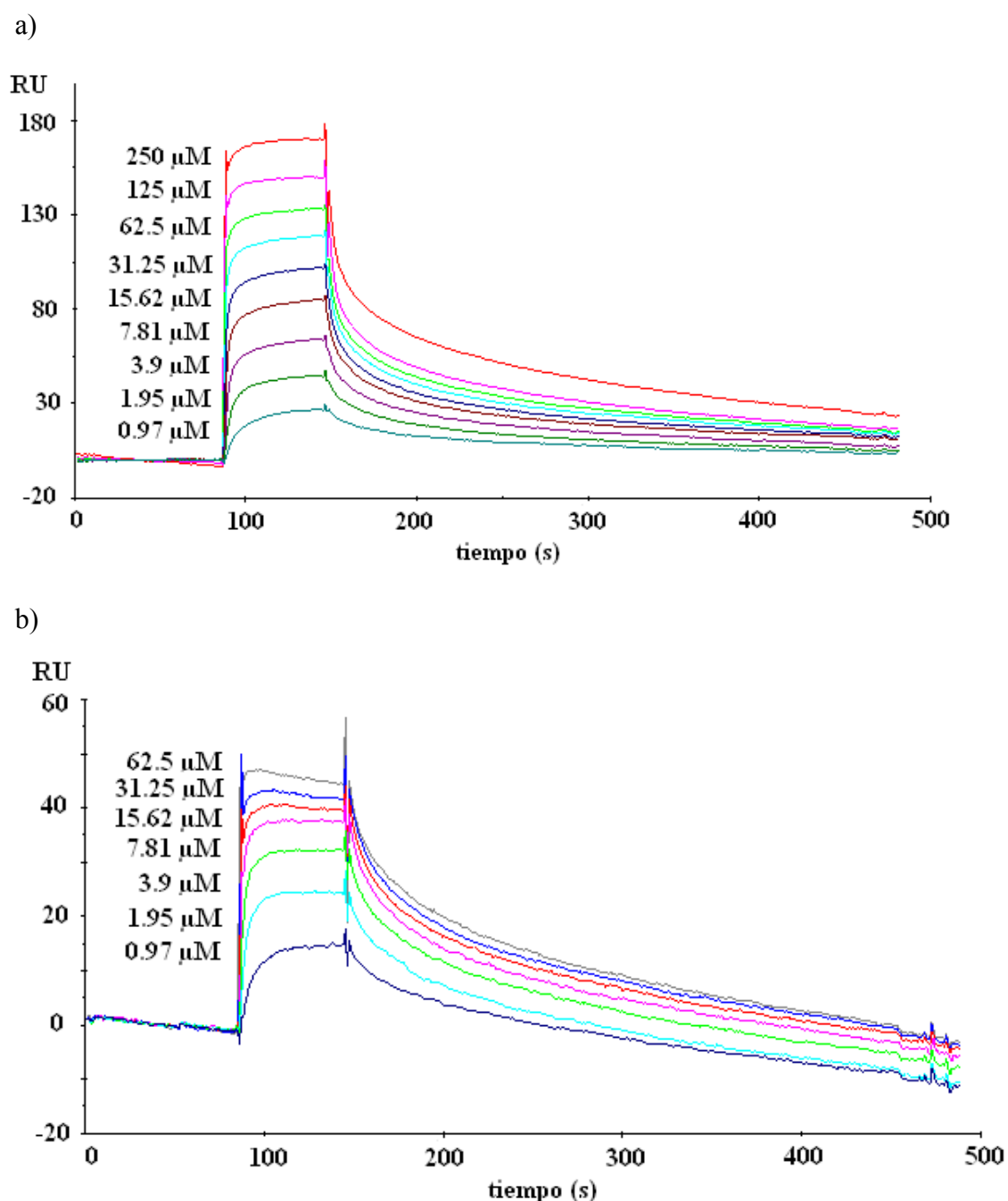


Figura 38. a) Sensograma de **71** con Con A empleando TSST-1 como control negativo. b) Sensograma de **71** con Con A empleando Con A desnaturalizada como control negativo.

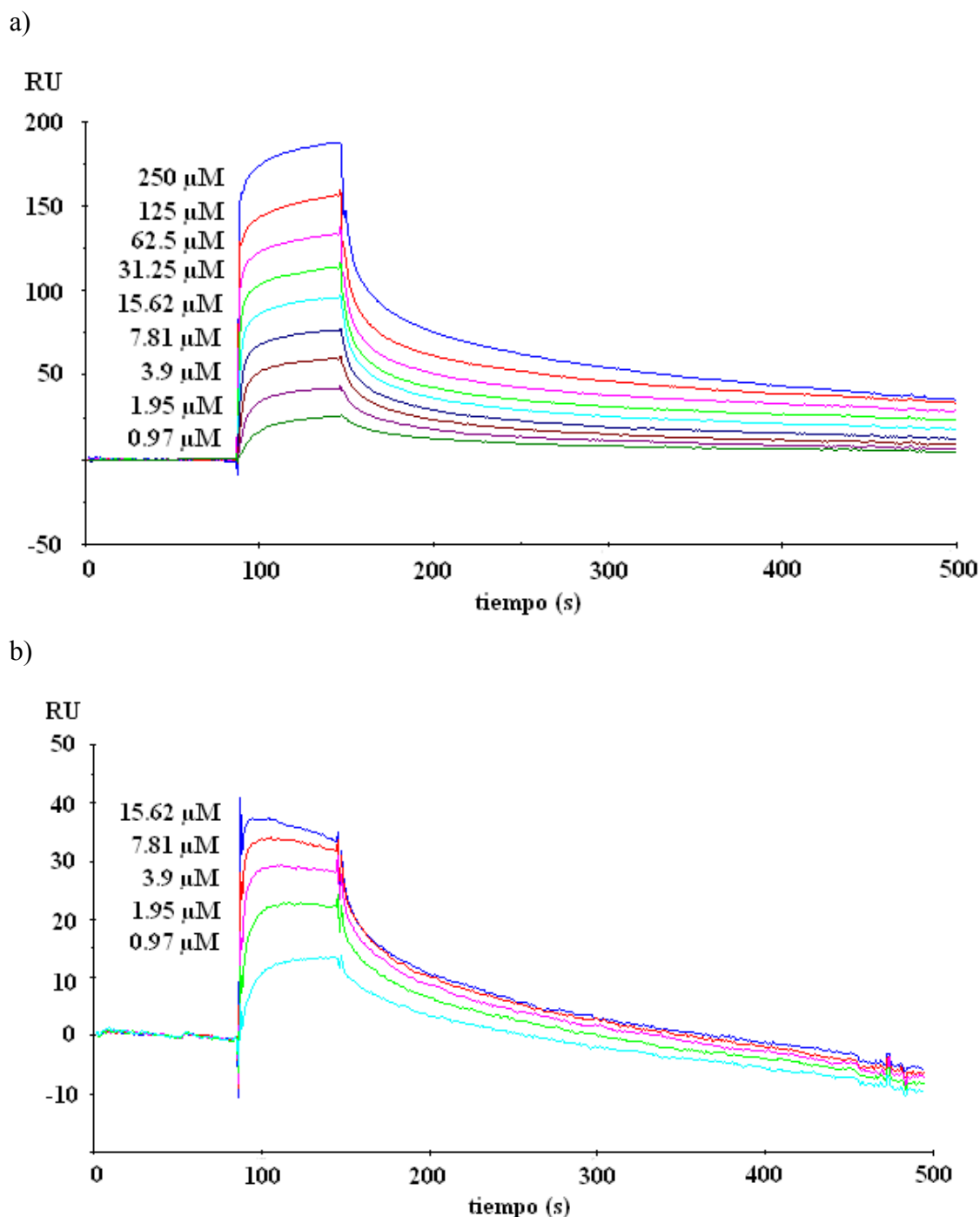


Figura 39. a) Sensograma de **72** con Con A empleando TSST-1 como control negativo. b) Sensograma de **72** con Con A empleando Con A desnaturalizada como control negativo.

Debido a que la interacción multivalente entre carbohidratos y lectinas es un proceso complejo en el que operan diferentes mecanismos, los resultados no se pudieron ajustar a un modelo cinético de Langmuir 1:1 ni calcular por ello ningún parámetro cinético. Las constantes de afinidad de ambos compuestos **71** y **72** se calcularon usando el modelo general de estado de equilibrio, en el que se asume que el sistema alcanzó el

equilibrio durante la serie de inyecciones de la valoración.²³⁵ La señal de resonancia en equilibrio (RU) en función de la concentración de cada glico-POSS se ajustó a una ecuación hiperbólica de la que se obtuvo la constante de afinidad termodinámica para **71** (Figura 40) y **72** (Figura 41).

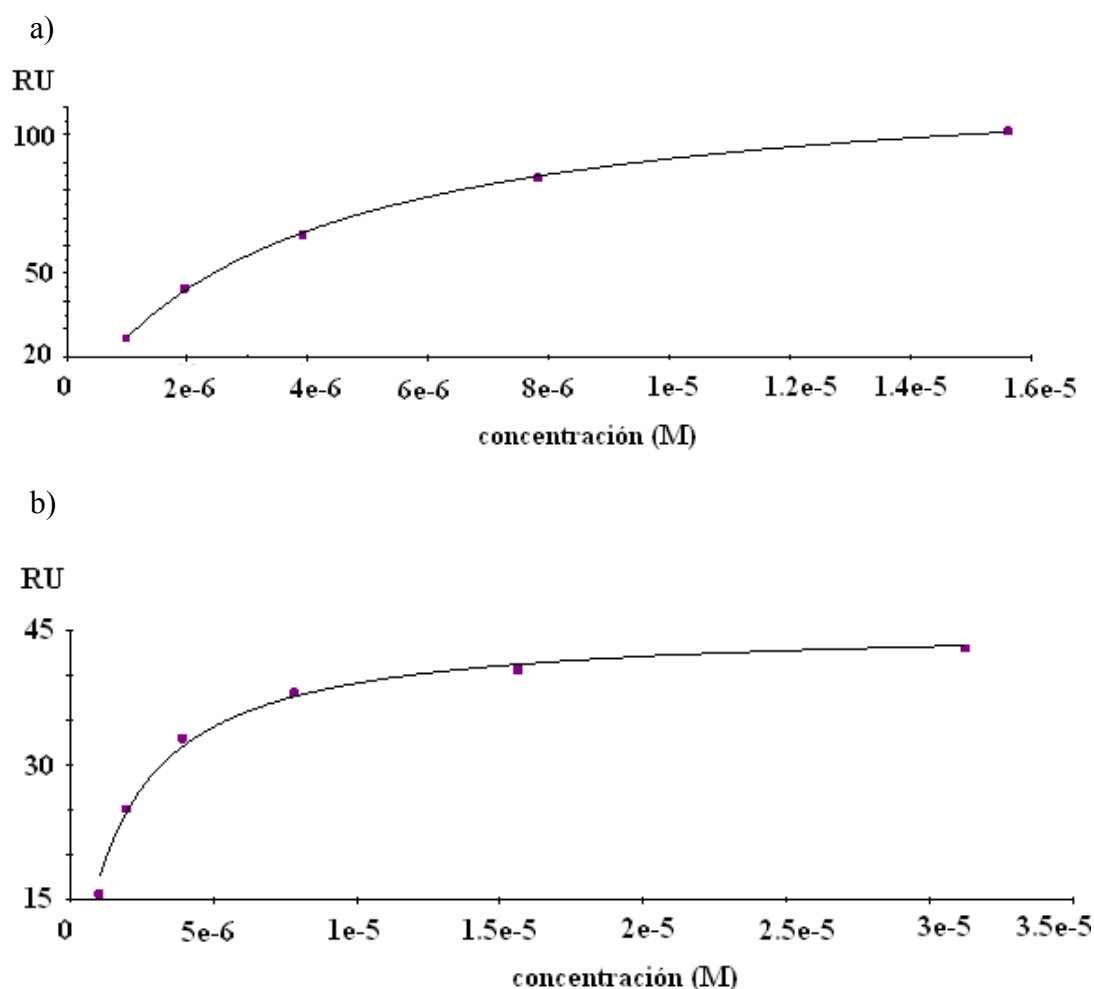


Figura 40. a) Respuesta en el equilibrio en función de la concentración del glico-POSS **71** utilizando como control negativo TSST-1. b) Respuesta en el equilibrio en función de la concentración del glico-POSS **71** utilizando como control negativo Con A.

²³⁵ Vila-Perello, M.; Gallego, R. G.; Andreu, D. *ChemBiochem* **2005**, 6, 1831.

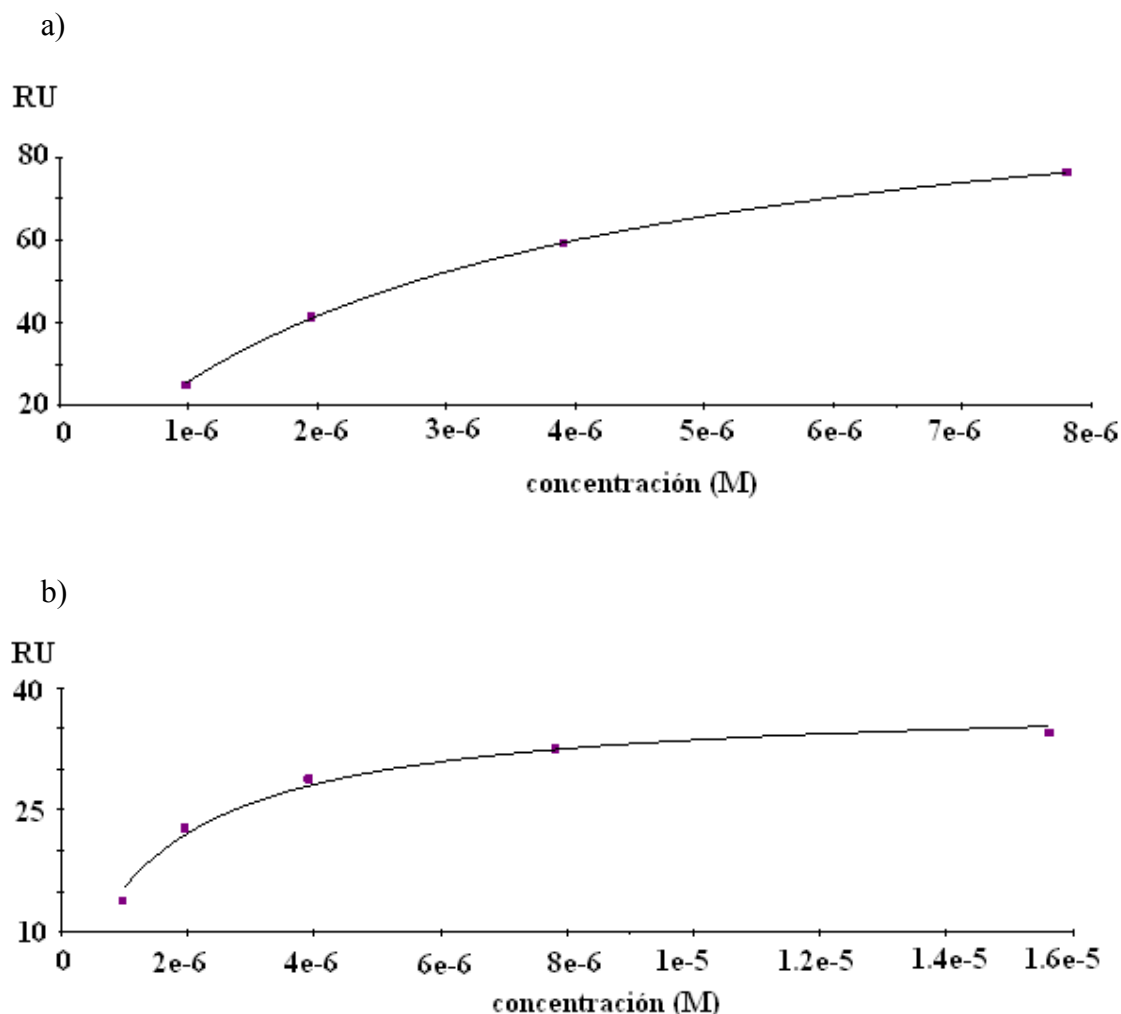


Figura 41. a) Respuesta en el equilibrio en función de la concentración del glico-POSS **72** utilizando como control negativo TSST-1. b) Respuesta en el equilibrio en función de la concentración del glico-POSS **72** utilizando como control negativo Con A.

Cabe esperar que la K_A del derivado **72**, con un espaciador más largo, fuese mayor que la del derivado **71**, con un espaciador corto, debido a que éste impone mayores restricciones geométricas que el primero para una unión óptima con la lectina. Sin embargo, las constantes de asociación (K_A) obtenidas para ambos fueron similares (Tabla 19). La K_A medida para estos compuestos es del orden de 25-40 veces superior a las descritas por distintos autores para la interacción del α -D-manopiranosido de metilo con Con A (Tabla 19, entrada 1).^{13d, 236}

²³⁶ a) Mann, D. A.; Kanai, M.; Maly, D. J.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10575. b) Liang, P.-H.; Wang, S.-K.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11177. c) Mandal, D. K.; Kishore, N.; Brewer, C. F. *Biochemistry* **1994**, *33*, 1149. d) La primera medida directa de la interacción del α -D-manopiranosido de metilo con la Con A inmovilizada mediante SPR se ha descrito muy recientemente ($K_D = 85.5 \mu\text{M}$): Muñoz, E. M.; Correa, J.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17765.

Tabla 19. Constantes termodinámicas obtenidas en el estado de equilibrio.

Entrada	Compuesto/control negativo	K_A (M^{-1})	K_D (M)	RU $_{\text{máx}}^{[c]}$	$\chi^2^{[d]}$
1	α -MeMan ^[a]	$1.17 \cdot 10^4$	$85.5 \cdot 10^{-6}$	—	—
2	71 /TSST-1	$2.78 \cdot 10^5$	$3.59 \cdot 10^{-6}$	124	0.659
3	71 /Con A desnat ^[b]	$6.05 \cdot 10^5$	$1.62 \cdot 10^{-6}$	45.6	0.839
4	72 /TSST-1	$3.18 \cdot 10^5$	$3.15 \cdot 10^{-6}$	107	0.152
5	72 / Con A desnat ^[b]	$5.94 \cdot 10^5$	$1.68 \cdot 10^{-6}$	45.9	1.07

^[a] Ref. 13d. ^[b] La Con A se desnaturizó por tratamiento con cloruro de guanidinio 6M a pH = 1.

^[c] Respuesta máxima. ^[d] Distribución de probabilidad de Pearson.

5.3.2. Estudio de la interacción de glico-POSS con Con A mediante ITC

Se valoró la interacción de la Con A con los compuestos **34**, **63**, **64**, **71** y **72** (Figura 37) mediante ITC. No se pudo estudiar el compuesto **33** debido a su baja solubilidad en el tampón acuoso. Los experimentos se realizaron introduciendo en la celda de muestra una disolución conocida de Con A en el tampón 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂ a pH = 7.4 y valorando los diferentes glico-POSS mediante adición controlada a través de la microjeringa. A este valor de pH, Con A se dispone en forma de tetrámero.

Se comenzó con el estudio de la interacción de los modelos de D-manosa **63** y **64** (Figura 42) con la Con A. Las K_A obtenidas (Tabla 20, entrada 2-3) fueron similares a las determinadas también por ITC para el α -D-manopiranosido de metilo por otros autores (Tabla 20, entrada 1).²³⁷ La estequiometría calculada (n) de la unión de estos dos compuestos con la Con A (referida a monómero) fue 1:1, que es la que cabría esperar.

²³⁷ Dam, T. K.; Roy, R.; Das, S. K.; Oscarson, S.; Brewer, C. F. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 14223. Otros autores han determinado recientemente un valor algo inferior ($K_A = 0.79 \cdot 10^4 M^{-1}$): Murthy, B. N.; Sinha, S.; Surolia, A.; Jayaraman, N.; Indi, S. S.; Jayaraman, N. *Glycoconj. J.* **2008**, 25, 313.

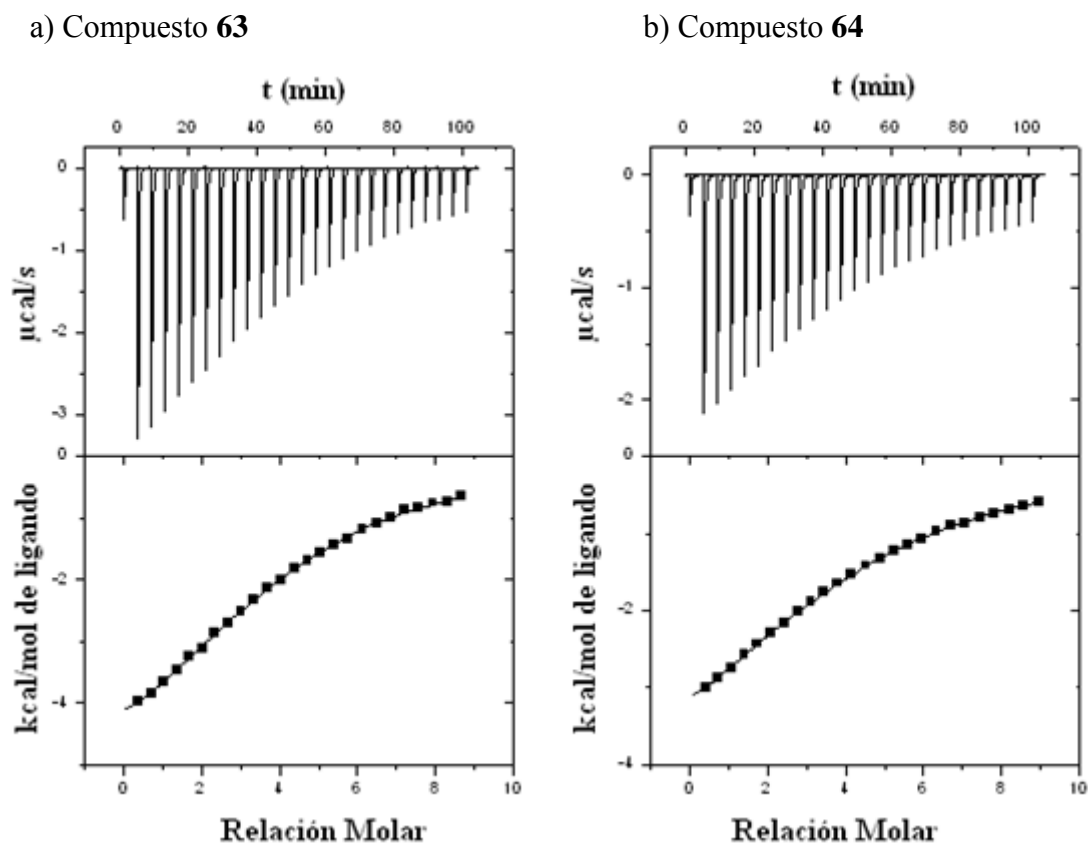


Figura 42. a) Arriba, perfil de los datos crudos obtenidos por ITC para la interacción del compuesto **63** con la Con A; abajo, representación de los datos integrados. b) Arriba, perfil de los datos crudos obtenidos por ITC para la interacción del compuesto **64** con la Con A; abajo, representación de los datos integrados.

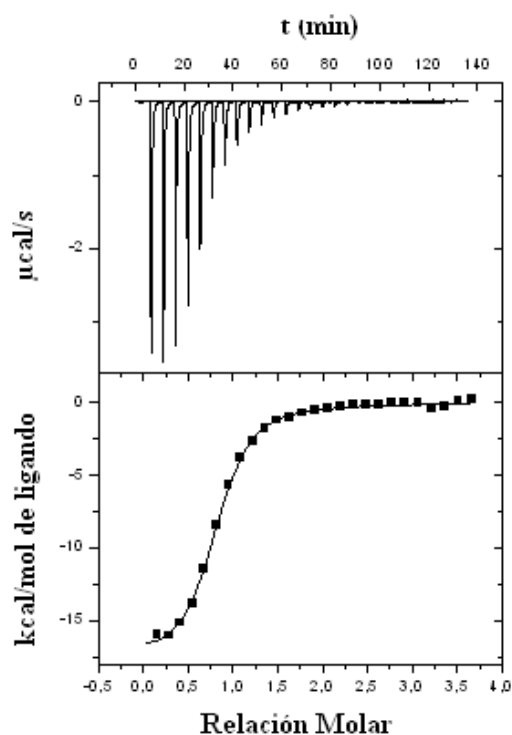
Tabla 20. Parámetros termodinámicos obtenidos mediante ITC para la interacción de nuestros derivados de D-manosa con la lectina Con A.

Entrada	Producto	ΔH ^[a]	$T\Delta S$ ^[a]	$K_A (\cdot 10^4)$ ^[b]	n ^[c]	ΔG ^[a]
1	α -MeMan ^[d]	-8.4	-2.8	1.2	1.0	-5.6
2	63	-5.9 (± 0.09)	-0.5	1.00 (± 0.03)	1.00 (± 0.01)	-5.4
3	64	-5.2 (± 0.01)	0.00	0.7 (± 0.01)	1.02 (± 0.01)	-5.2
4	34	-14.2 (± 0.01)	-6.6	24 (± 2.3)	0.27 (< 0.01)	-6.6
5	71	-17.3 (± 0.01)	-9.3	80.3 (± 3.6)	0.25 (< 0.01)	-8.0
6	72	-25.5 (± 0.04)	-16.6	208 (± 4.3)	0.12 (± 0.02)	-8.9

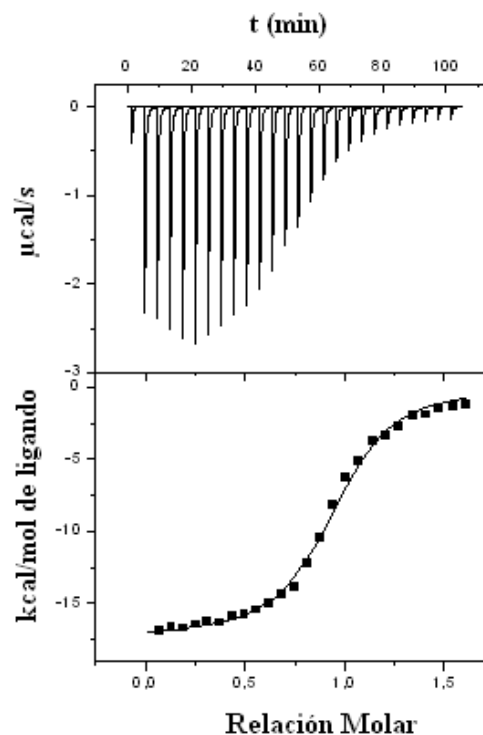
^[a] Unidades: kcal/mol. ^[b] Unidades: M^{-1} . ^[c] Estequiometría del complejo ligando/Con A (referida a monómero). ^[d] Valores descritos para el α -D-manopiranosido de metilo (ref. 237).

En la valoración del glico-POSS **34** (Figura 43a), que presenta enlaces C-glicosídicos y el espaciador más corto entre el carbohidrato y la estructura de silsesquioxano, se determinó una K_A que era casi treinta veces mayor que la de los modelos monovalentes **63** y **64** (Tabla 20, entrada 4). La estequiometría determinada para el complejo glico-POSS **34**/Con A fue de $n = 0.27$, es decir, cada glico-POSS **34** se encuentra unido a cuatro monómeros de Con A. En la valoración del glico-POSS **71** con la Con A (Figura 43b) se observó un aumento de la K_A de casi 100 veces con respecto a la de los carbohidratos modelo **63** y **64** y un aumento de cuatro veces con respecto al glico-POSS **34**. Además, se observó un aumento tanto en la ΔH como en $T\Delta S$ (Tabla 20, entrada 5). En este caso la estequiometría determinada para la unión entre el glico-POSS **71** y la Con A también fue de 1:4, es decir, el glico-POSS **71** se comporta como tetravalente frente a la Con A, igual que ocurría con **34**. En el caso del glico-POSS **72** (Figura 43c), que presenta el espaciador más largo entre el carbohidrato y la estructura de silsesquioxano, se observó un aumento de la K_A de unas 200 veces con respecto a la de los modelos monovalentes **63** y **64** (Tabla 21, entrada 6) y un aumento de más del doble con respecto a la K_A del glico-POSS **71**. La estequiometría de la unión del glico-POSS **72** con la Con A es de 1:8 (Tabla 20, entrada 6), esto quiere decir que un mismo glico-POSS une ocho monómeros de Con A y que por lo tanto tiene todas sus posiciones ocupadas por monómeros de proteína. En este compuesto la valencia estructural coincide con la valencia funcional, debido a que las unidades de D-manosa pueden situarse lo suficientemente alejadas entre sí como para que sea posible acomodar ocho unidades de Con A a la vez sin que interfieran estéricamente entre sí. Esto indica que en la unión se produce el entrecruzamiento máximo posible entre el glico-POSS y la Con A. Este mecanismo de entrecruzamiento es uno de los principales responsables del efecto multivalente observado en disolución para nuestros glico-POSS. En todos los casos, observamos que el proceso de unión es exotérmico y tiene una contribución entrópica desfavorable (Tabla 20).

a) Compuesto **34**



b) Compuesto **71**



c) Compuesto **72**

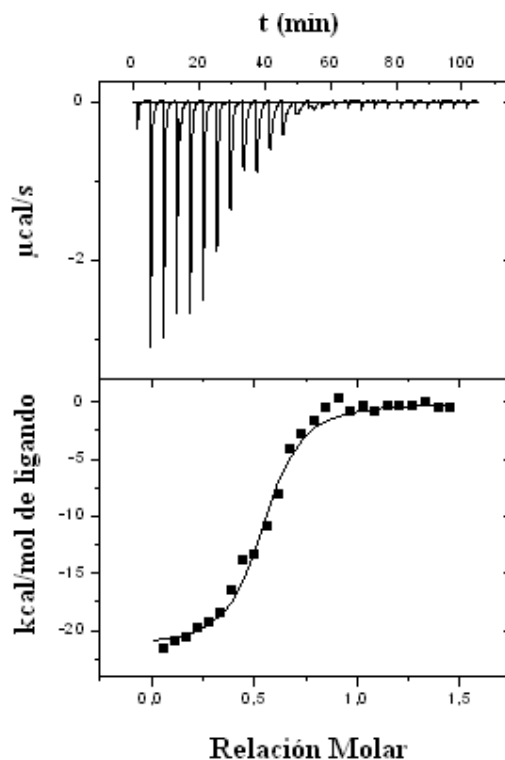


Figura 43. a) Arriba, representación de los datos crudos obtenidos por ITC para la interacción del compuesto **34** con la Con A; abajo, representación de los datos integrados. b) Arriba, representación de los datos crudos obtenidos por ITC para la interacción del compuesto **71** con la Con A; abajo, representación de los datos integrados. c) Arriba, representación de los datos crudos obtenidos por ITC para la interacción del compuesto **72** con la Con A; abajo, representación de los datos integrados.

Como en otros casos de interacción carbohidrato-proteína, se observa una relación lineal entre las entalpías y las entropías de asociación de todos los compuestos estudiados (Figura 44), ya sean estos compuestos multivalentes como los glico-POSS **34**, **71** y **72** o monovalentes como los modelos **63** y **64**, incluyendo al propio α -D-manopiranosido de metilo medido por otros autores.²³⁸ Este tipo de relación lineal se conoce como compensación entalpía-entropía y es un fenómeno general, todavía poco explicado, que se observa en una gran variedad de procesos de reconocimiento molecular.²³⁹ Esta relación muestra que las tendencias observadas en ΔH siguen a las de $T\Delta S$ para nuestros sistemas. Es decir, un aumento de la entalpía de asociación conlleva necesariamente una disminución de los grados de libertad debido a la formación del complejo lo que implica a su vez necesariamente un coste entrópico. La pendiente calculada para el ajuste lineal es próxima a 1 (ver pie de la Figura 44), como se ha observado en otros casos descritos en la literatura para interacciones moleculares en las que están implicados los carbohidratos.²⁴⁰

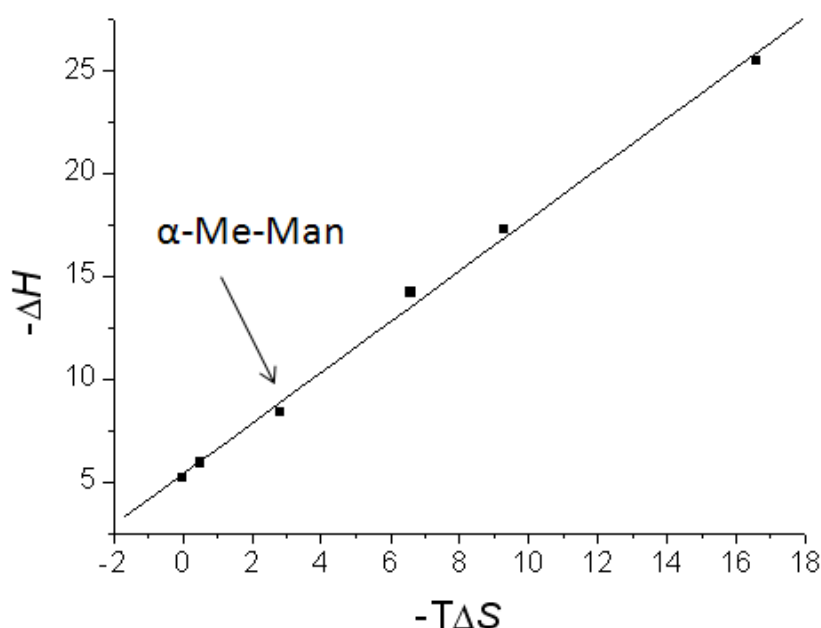


Figura 44. Representación de $-\Delta H$ frente a $-T\Delta H$ de los modelos **63** y **64** y de los glico-POSS **34**, **71** y **72**: $-\Delta H = 5.36 - 1.24 \cdot T\Delta S$ ($r = 0.998$).

²³⁸ Dam, T. K.; Roy, R.; Pagé, D.; Brewer, C. F. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1351.

²³⁹ a) Liu, L.; Guo, Q.-X., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 673. b) *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 14431.

²⁴⁰ a) Junquera, E.; Laynez, J.; Menéndez, M.; Sharma, S.; Penadés, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6790. b) Mangold, S. L.; Cloninger, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2458.

5.3.3. Estructura cristalina del complejo del glico-POSS 72 con la Con A

Conseguimos cristalizar el complejo glico-POSS **72**/Con A y los cristales resultaron ser adecuados para su estudio por difracción de rayos X con el fin de determinar la estructura del complejo en estado sólido. La Con A se encontraba en forma tetramérica complejando cuatro unidades de D-manosa (de cuatro glico-POSS **72** diferentes) en la unidad asimétrica de un cristal resuelto a 1.7 Å (Figura 45). El monómero de Con A consta de 237 residuos de aminoácido. Están formando una estructura β -sandwich que contiene dos láminas β de seis y siete hebras, respectivamente, así como una tercera lámina β más pequeña. Tan sólo se modificó la estructura de la proteína en los lugares de unión, sin afectarse el resto de las regiones.



Figura 45. Unidad asimétrica del complejo glico-POSS **72**-Con A. Las subunidades de Con A están coloreadas en amarillo, verde, azul y magenta y las unidades de manosa se muestran en gris.

En la Figura 46 se representa el mapa de densidades electrónicas de la unidad de D-manosa complejada del glico-POSS **72** y los residuos del sitio de unión. Si comparamos esta estructura con la descrita para el complejo Con A/ α -D-manopiranosido de metilo,²⁴¹ observamos muchas similitudes en la distribución de enlaces de hidrógeno en el sitio de unión (Figura 47, Tabla 21). En el caso del α -D-manopiranosido de metilo, los grupos hidroxilos de C-3, C-4 y C-6 forman enlaces de hidrógeno con los aminoácidos Arg228, Asp208 y Asn14, y Tyr100 respectivamente. Además, el oxígeno del anillo de piranosa de la unidad de manosa forma enlaces de hidrógeno con Leu99. En nuestro caso, el grupo hidroxilo de C-6 forma enlace de hidrógeno con Tyr100 y Asp208, el hidroxilo de C-4 con Asn14, el hidroxilo de C-3 con Arg228, el hidroxilo de C-2 con Leu99 y el oxígeno del anillo de piranosa con Leu99 (Tabla 21). Se observó la presencia de un enlace de hidrógeno a través de una molécula conservada de agua (Figura 46 y 47), entre OH-2 y Th228, como en otros complejos de Con A con derivados de D-manosa.²⁴²

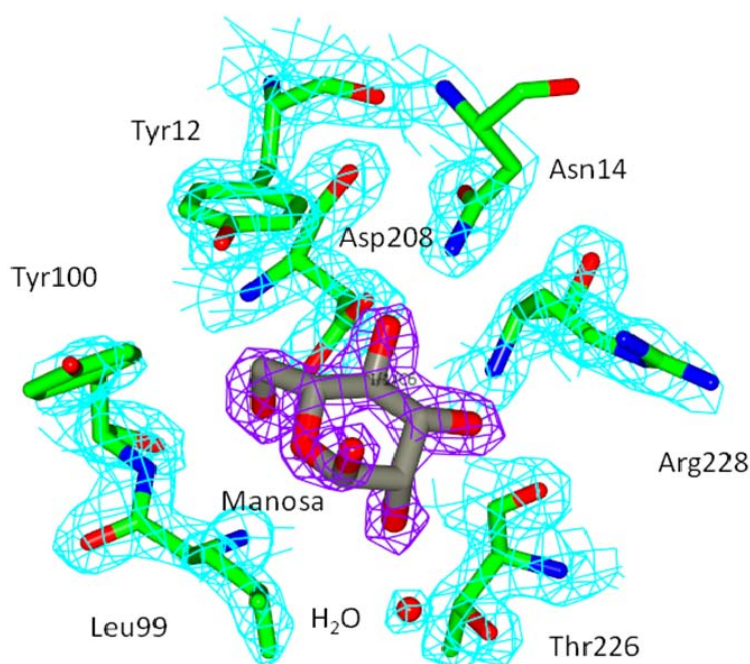


Figura 46. Mapa de densidad electrónica (2Fo-Fc) con contorno a 1.5 σ de los residuos de la del sitio de unión y la unidad de D-manosa del glico-POSS **72**.

²⁴¹ a) Derewenda, Z.; Yariv, J.; Helliwell, J. R.; Kalb, A. J.; Dodson, E. J.; Papiz, M. Z.; Wan, T. Campbell, J. *EMBO J.* **1989**, 8, 2189. b) Naismith, J. H.; Emmeric, C.; Habasch, J. Harrop, S. J.; Helliwell, J. R.; Hunter, W. N.; Raftery, J.; Kalb, A. J.; Yariv, J. *Acta Crystallogr. D*, **1994**, 50, 847.

²⁴² Kadirvelraj, R.; Foley, B. L.; Dyekjær, D. L.; Woods, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16933.

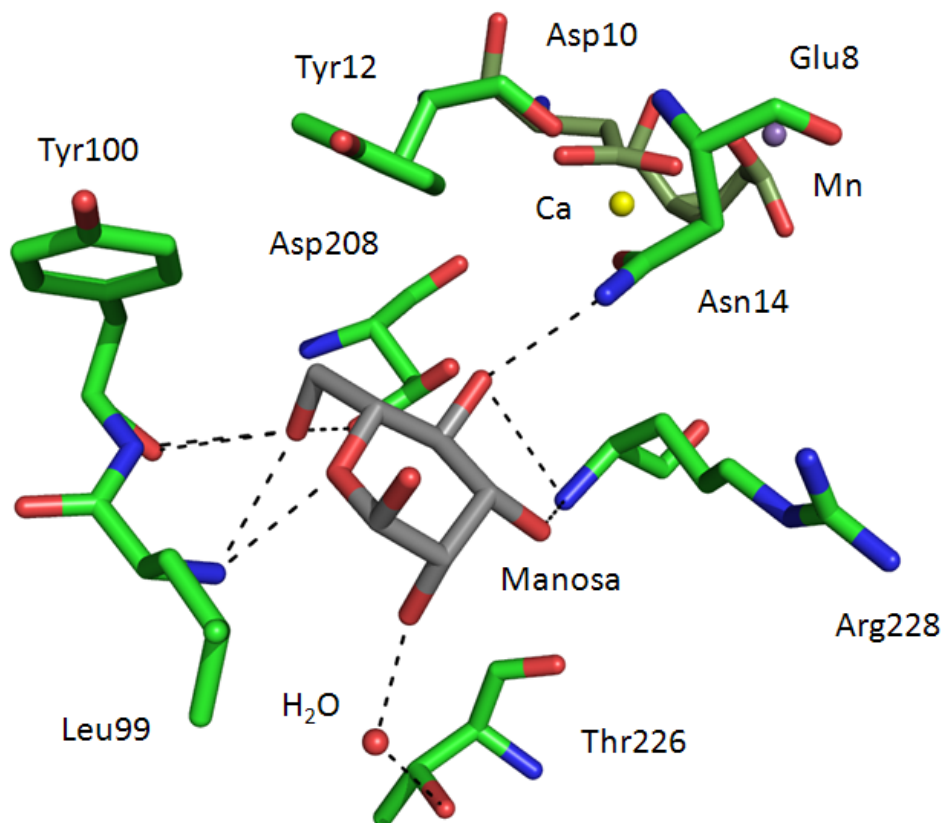


Figura 48. Estructura del sitio de unión de la Con A, mostrando la unidad de D-manosa del glico-POSS **72**, la molécula de agua conservada y los cationes Ca^{2+} y Mn^{2+} .

Tabla 21. Enlaces de hidrógeno en el sitio de unión.

Manosa	Proteína	Cadena A	Cadena B	Cadena C	Cadena D
O6	Asp208[OD2]	2.60	2.52	2.56	2.67
O6	Tyr100[O]	3.29	3.24	3.36	3.25
O6	Tyr100[N]	3.11	3.21	3.17	3.01
O6	Leu99[N]	3.21	3.15	3.28	3.22
O anillo	Leu99[N]	3.06	3.09	3.08	3.06
O3	Arg228[N]	2.89	3.06	2.86	3.08
O4	Arg228[N]	3.64	3.44	3.53	3.45
O4	Asn14[ND2]	2.91	2.87	2.88	2.96
O2	agua	3.11	2.62	4.70	2.49
agua	Thr226[OG1]	2.80	2.97	4.07	3.61

La difracción de rayos X solo permite ver regiones rígidas o de baja movilidad de la proteína y del ligando (es un promedio espacio-tiempo). La posición de los átomos en las regiones que son móviles o que presentan una alta flexibilidad son promediadas

durante la recolección de datos y dan lugar a factores de temperatura (factores B) muy altos. Por este motivo, no es posible establecer una guía de densidades electrónicas para localizar estos átomos. Esta es la razón por la que solamente se puede observar la región de la manosa del glico-POSS **72**, que es la que está unida directamente a la proteína formando el complejo, sin que se pudiera determinar la posición del espaciador largo y flexible situado entre ésta y la estructura de silsesquioxano, que tampoco es visible.

5.3.4 Discusión de resultados

Los estudios biofísicos que hemos llevado a cabo para la interacción de los glico-POSS con ConA nos han aportado una información que nos permite interpretar en términos estructurales las afinidades observadas según los distintos métodos empleados para determinarlas. En primer lugar, es importante tener en cuenta que las distancias máximas entre unidades de D-manosa que pueden adoptar los glico-POSS estudiados en este capítulo (Figura 49) no les permite en modo alguno unirse simultáneamente a dos sitios distintos del tetrámero de la ConA (ver Figura 36) de forma intramolecular, lo que descarta por completo la contribución de tipo quelato a los efectos de multivalencia observados en disolución.

En los experimentos de SPR, se observó que las K_A determinadas para los glico-POSS **71** y **72** eran unas 25 veces superiores a la obtenida recientemente por Riguera y col.^{236d} para el α -D-manopiranosido de metilo empleando la misma técnica. No se observó una diferencia significativa entre las K_A medidas para ambos glico-POSS, a pesar de que tienen conectores de longitud muy diferente. Las medidas de SPR se realizaron con la ConA inmovilizada (en forma fundamentalmente monomérica) en el chip, lo que debe de dificultar el entrecruzamiento lectina/glico-POSS. Por ello, el incremento en la K_A con respecto al α -D-manopiranosido de metilo (efecto multivalente) es debido en este caso principalmente a efectos de reasociación estadística, que no son muy dependientes de la longitud del conector, aunque no se puede descartar una posible contribución de efectos de entrecruzamiento que, debido a la inmovilización de la lectina sobre la superficie sólida, se pueden considerar también como efectos de tipo quelato.²⁴³ Las K_A medidas mediante SPR fueron siempre más bajas que las determinadas en disolución mediante ITC, especialmente en el caso del glico-POSS **72**,

²⁴³ a) Krishnamurthy, V. M. ; Semetey, V.; Bracher, P. J.; Shen, N.; Whitesides G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1312. b) Kane, R. S. *Langmuir* **2010**, 26, 8636.

con el conector más largo, que tiene un valor de K_A en disolución que es 4-6 veces mayor que la medida mediante SPR y casi tres veces mayor que la de su análogo **71**,

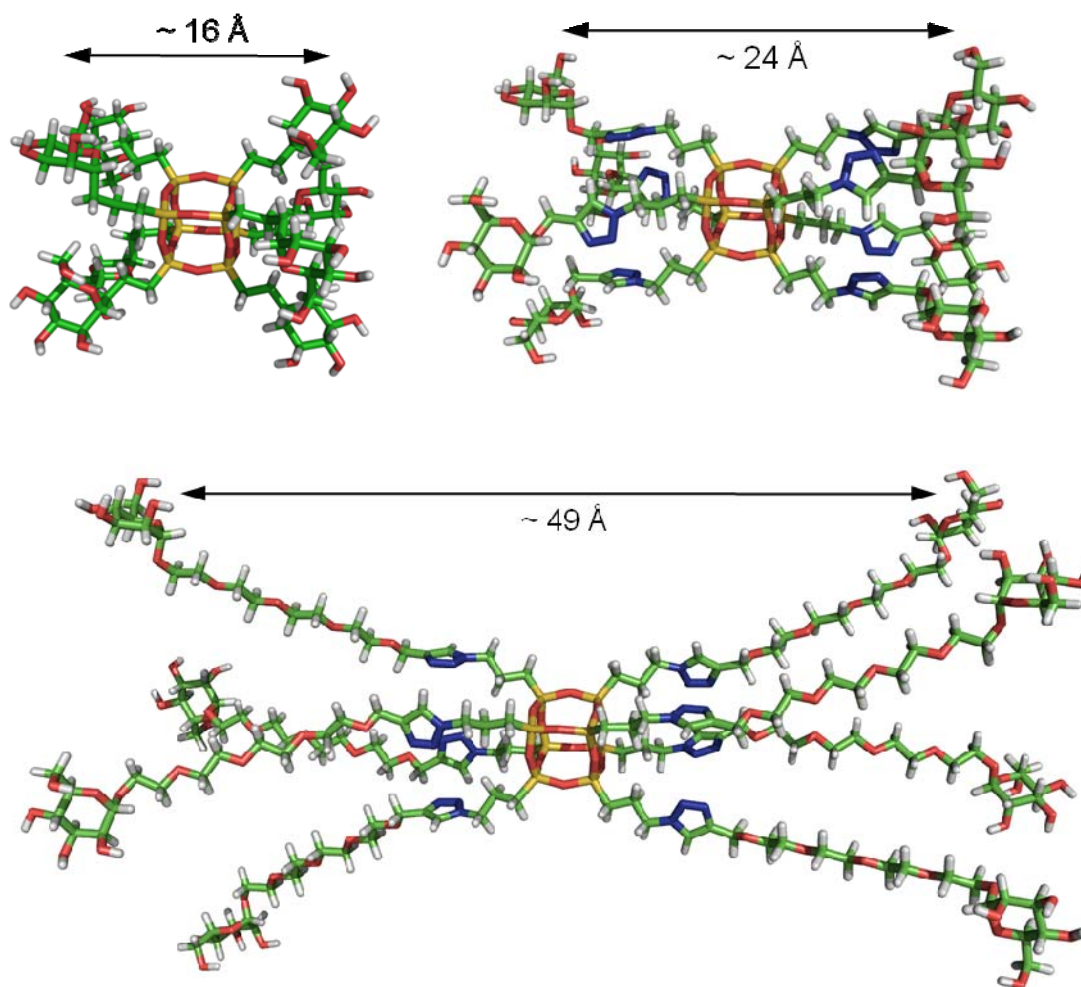


Figura 49. Distancias promedio calculadas entre las unidades de D-manosa en los glico-POSS **34**, **71** y **72** (en este orden, de menor a mayor distancia). Los modelos mostrados corresponden a estructuras de mínima energía en conformación extendida optimizadas mediante el método semiempírico AM1.

con conector más corto, determinada también en disolución. Estas diferencias de afinidad junto con los valores obtenidos para la estequiometría de los complejos glico-POSS/Con A, indican que el efecto de entrecruzamiento lectina/glico-POSS es la contribución principal al efecto multivalente observado en disolución. La estructura obtenida para el complejo Con A/glico-POSS **72** en el cristal confirmó que el tetrámero de Con A tiene todos sus sitios de unión ocupados en el complejo. El valor de n obtenido en los experimentos de ITC para el glico-POSS **72** indica que éste forma un complejo octavalente en disolución con Con A. Por lo tanto, se debe de generar una red

tridimensional de entrecruzamiento glico-POSS **72**/Con A donde ambas moléculas tienen todos sus sitios de unión participando en la formación de la red. El valor de ΔG esperado para el complejo octavalente del glico-POSS **72**, si se considera que las ocho interacciones lectina/manosa que se establecen son independientes entre sí, debería ser aproximadamente ocho veces el determinado para el monómero modelo **64**. Este valor teóricamente esperado, que es $\Delta G = 8 \times (-5.2) = -41.6$ kcal/mol, es muy inferior (en valor absoluto) al obtenido experimentalmente para **72** que fue -8.9 kcal/mol. Es decir, nuestro glico-POSS se une a la lectina con cooperatividad negativa,^{6a} donde cada unión sucesiva de una nueva unidad (monómero o tetramero) de Con A al glico-POSS es menos estabilizante a medida que aumenta el grado de complejación. Este fenómeno parece ser general en los complejos multivalentes en los que no existe un efecto quelato. La disminución de afinidad a medida que aumenta el grado de complejación es consecuencia de dos factores: la disminución progresiva de la valencia funcional del glicocluster (disminución de la concentración efectiva de ligando) conforme se enlaza a un número creciente de moléculas de proteína y el aumento de interacciones estéricas desestabilizantes en el macrocomplejo al aumentar el número de epítomos complejados con proteína.^{238,244}

²⁴⁴ Dam, T. K.; Brewer C. F. Lectins. *Analytical Technologies*. Nilsson C. L. (Ed.), 75-101, Elsevier (2007).

6. Conclusiones

6. Conclusiones

- 1) Los silsesquioxanos oligoméricos poliédricos (POSS) son unas plataformas híbridas orgánico-inorgánicas de dimensiones nanométricas y elevada simetría que permiten la preparación de glicoclústeres octaméricos de una forma muy simple y directa para la presentación multivalente de carbohidratos.
- 2) La reacción de transferencia de grupo diazo utilizando la azida de nonafluorobutanosulfonilo ha permitido la síntesis del primer compuesto POSS T_8 octafuncionalizado con grupos azida con simetría cúbica perfecta (grupo puntual de simetría O_h), a partir del correspondiente octaamino-POSS. Este reactivo de transferencia de grupo diazo ha demostrado ser muy superior (desde el punto de vista de su reactividad, estabilidad y también económico) a la azida de trifluorometanosulfonilo, que era el reactivo estándar para este tipo de transformación.
- 3) La reacción de metátesis cruzada de alquenos empleando octavinil-octasilsesquioxano como POSS de partida permite la síntesis eficiente de glico-POSS a partir de carbohidratos funcionalizados con un grupo alqueno terminal. Las condiciones optimizadas de reacción implican el uso del catalizador Grubbs II en condiciones de irradiación de microondas en tubo cerrado a 130 °C. Los carbohidratos protegidos con grupos éster y los alil glicósidos no son sustratos adecuados para esta reacción, generando en ambos casos una mezcla de productos de metátesis parcial. Los glico-POSS obtenidos en la reacción de metátesis (mezcla estadística de isómeros *E/Z*) se pueden reducir y desproteger por completo en condiciones muy suaves de reacción que no afectan a la integridad estructural del núcleo inorgánico de POSS.
- 4) La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de alquinos y azidas catalizada por Cu(I) (CuAAC) empleando el octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxano (preparado como se ha indicado en el punto 2), ha permitido la síntesis altamente eficiente y completamente regioselectiva de glico-POSS a partir de derivados de carbohidrato funcionalizados con un grupo alquino terminal. Las condiciones optimizadas de reacción implican el uso de CuSO_4 (cat)/ascorbato sódico en una mezcla bifásica $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente o $[\text{Cu}(\text{C18}_{\text{tren}})]\text{Br}$ (cat) en tolueno en condiciones de irradiación de microondas en tubo cerrado a 80 °C.

Los glico-POSS obtenidos se pueden desproteger en condiciones ácidas suaves sin afectar a la estructura inorgánica del POSS, pero las condiciones básicas provocan la reestructuración e hidrólisis del núcleo de POSS. Por este motivo, solo pueden utilizarse grupos protectores lábiles en medio ácido suave (grupos acetales, por ejemplo) para sintetizar este tipo de compuestos mediante la estrategia descrita.

- 5) Los glico-POSS desprotegidos que tienen grupos 1,2,3-triazol son lábiles en medio acuoso a $\text{pH} > 6$, aumentando la velocidad de hidrólisis a medida que aumenta el pH del medio. La vida media observada para nuestros compuestos en condiciones fisiológicas (~12 horas), junto con la muy baja toxicidad que generalmente presentan los organosilanos monoméricos sugiere la posibilidad de poder emplear los silsesquioxanos para aplicaciones in vivo a pesar de la labilidad de la estructura de Si/O. La degradación del núcleo de POSS puede permitir una eliminación más rápida de los POSS (o más bien de sus fragmentos) del cuerpo.
- 6) La interacción de los glico-POSS con la lectina concanavalina A (Con A), estudiada mediante SPR, ITC y cristalografía de rayos X, ha mostrado que el efecto multivalente observado para estos compuestos se debe al fenómeno de reasociación estadística y, en mayor medida, al entrecruzamiento lectina/glico-POSS, observado solo en disolución. La longitud del conector entre el carbohidrato y el núcleo de POSS tiene poca influencia sobre el primero de estos efectos, pero no así sobre el segundo. El glico-POSS con conector de tetraetilenglicol se comporta como un ligando octavalente frente a Con A en disolución, mientras que los glico-POSS con conectores más cortos son solo tetravalentes, a pesar de disponer de ocho unidades de D-manosa en su estructura. En todos los casos, el tetrámero de la lectina tiene sus cuatro sitios de unión ocupados por otras tantas unidades de D-manosa de cuatro moléculas diferentes de glico-POSS.

7. Parte experimental

7.1. General

7.1.1. Disolventes y reactivos

A) Disolventes

Todos los disolventes anhidros se han tratado mediante las técnicas habituales de secado²⁴⁵ según se indica a continuación:

Tetrahidrofurano, tolueno, dioxano y éter dietílico se destilaron sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argon inmediatamente antes de su utilización.

Diclorometano y acetonitrilo se destilaron sobre CaH₂ inmediatamente antes de su utilización.

N,N-Dimetilformamida se calentó durante 12 horas con CaH₂, se destiló a vacío y se almacenó sobre tamiz molecular de 4 Å bajo atmósfera de argon.

También se utilizó un sistema de purificación de disolventes *Pure Solv* modelo PS-400-3-MD para el secado de THF, CH₂Cl₂, MeCN, tolueno, éter dietílico y DMF.

B) Reactivos

Los catalizadores de cobre(I): (EtO)₃CuI,²¹³ [Cu(C18₆tren)]Br²¹⁵ y el ligando (BimC₄A)₃¹⁸⁸ se prepararon siguiendo los procedimientos descritos.

7.1.2. Técnicas y aparatos

A) Procedimientos cromatográficos

El seguimiento de las reacciones se ha llevado a cabo por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60 F₂₅₄ de un espesor de capa de 0.2 mm (*Merck*). El análisis de las placas se realizó en una lámpara de UV 254/365 nm y por revelado con disolución de molibdato amónico y sulfato de cerio(IV) en H₂O/H₂SO₄ al 5% o con H₂SO₄ al 5% en EtOH (oleum). La detección de azidas se realizó por inmersión de las placas, primero, en una disolución de Ph₃P en EtOAc al 1% (w/v) y, posteriormente, tras secar a ta, en una disolución de ninhidrina al 5% en EtOH y finalmente calentando a 100 °C.

²⁴⁵ Perrin, D. D.; Perrin, D. R. "Purification of laboratory chemicals", Ed. Pergamon Press, 2nd Edition, 1989.

La purificación y separación de la mayor parte de los productos de reacción se ha realizado mediante cromatografía “flash”²⁴⁶ utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 230-400 de malla (*Merck*). El eluyente empleado se indica en cada caso (proporciones de disolvente en volumen/volumen).

B) Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se han medido a temperatura ambiente (20-25 °C). El disolvente deuterado utilizado se especifica en cada caso. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en unidades δ : (ppm).

1.- Espectros de ^1H RMN

Se han registrado en espectrómetros Bruker AMX-300 (300 MHz), Varian INOVA 300 (300 MHz), INOVA 400 (400 MHz), MERCURY 400 y Varian UNITY 500 (500 MHz). Se indica en cada caso el desplazamiento químico, la multiplicidad de las señales (s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; quint., quintuplete; m, multiplete o múltiples señales), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz) y la asignación estructural. La asignación de ^1H se ha deducido de experimentos de homocorrelación $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY e irradiaciones.

2.- Espectros de ^{13}C RMN

Se han registrado en espectrómetros Bruker AMX-300 y Varian INOVA 300 (75 MHz), Varian INOVA 400 y MERCURY 400 (100 MHz) y Varian UNITY 500 (125 MHz). La asignación de las señales de ^{13}C se ha deducido de experimentos de heterocorrelación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC y HMBC.

3.- Espectros de ^{29}Si RMN

Se han registrado en un espectrómetro INOVA 400 (79.5 MHz), usando tubos de teflón (PTFE-FEP) para los espectros monodimensionales.

Los espectros bidimensionales HMBC, se realizaron en espectrómetros Bruker DRX-500 (99.36 MHz) e INOVA 400 (79.5 MHz).

²⁴⁶ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *14*, 2923.

C) Espectrometría de masas

Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro LC/MS Hp1100, mediante técnicas de ionización APCI y API-ES. Asimismo, se registraron espectros por inyección directa de la muestra en un espectrómetro VGI2-250 mediante la técnica de impacto electrónico (IE). También se realizaron experimentos en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con ionización por láser asistida por matriz (MALDI-TOF) modelo Voyager-DE PRO (Applied Biosystems).

La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se realizó en un instrumento Agilent 6520 Q-TOF mediante la técnica de ESI.

D) Puntos de fusión

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un microscopio Reicher Jung Thermovar.

E) Análisis elementales

Han sido realizados por el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tanto por ciento.

F) Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros de FT-IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum One. Se registraron en pastilla de bromuro potásico o entre cristales.

G) Poderes ópticos rotatorios

Los poderes ópticos rotatorios $[\alpha]^{20}_D$ se han determinado en un polarímetro Perkin Elmer 241-MC. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100 mL) utilizada.

H) Microondas

Las reacciones de irradiación de microondas se realizaron en un reactor mono-modo (microondas focalizadas) Discover System de CEM Corporation, usando tubos estándar de Pyrex (10 o 35 mL de capacidad) cerrados con tapón de teflón.

G) Experimentos de SPR

Los experimentos de SPR se realizaron en un equipo Biacore 3000 y los datos resultantes se analizaron con el programa BIAevaluation 4.1. Para la inmovilización de la lectina Con A se realizó el equilibrado del chip sensor (CM5) con el tampón HEPES (pH = 7.4). La superficie de dextrano carboximetilado del chip se activó con un pulso de 5 min de una disolución 1:1 de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) 0.1 M y *N*-etil-*N'*-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) 0.1 M con una velocidad de flujo de 5 μ L/min. La Con A en concentración 80 μ g/mL en un tampón NaOAc/AcOH 10 mM (pH = 4.5), se inyectó en el canal 1, consiguiendo una inmovilización de 6900 RU. Para bloquear los ésteres no reactivos de NHS se inyectó una disolución 1 M de etanolamina a pH = 8.5 durante 3 min. De manera similar, se inmovilizó la Con A (6800 RU) en el canal 2 y posteriormente se pasó durante 8 min una disolución de cloruro de guanidinio 6 M a pH = 1 con la finalidad de provocar la desnaturalización de la proteína. En el canal 3 se inmovilizó como control negativo TSST-1 (toxina del síndrome del shock tóxico) que no une D-manosa (5000 RU). Todos los experimentos se realizaron a una velocidad de flujo de 5 μ L/min usando como eluyente el tampón 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂ a pH = 7.4. La inyección del ligando fue de 65 s, seguido de una fase de disociación de 400 s. La regeneración se llevó a cabo con un pulso de 30 s de glicina-HCl (pH = 2.5). Para calcular los parámetros termodinámicos, cada uno de los ligandos se diluyó en el tampón a diferentes concentraciones: 500 μ M, 250 μ M, 125 μ M, 62.5 μ M, 31.25 μ M, 15.62 μ M, 7.81 μ M, 3.90 μ M, 1.95 μ M, 0.97 μ M. La temperatura a la que se realizaron estos experimentos fue de 21.5 °C.

H) Experimentos de ITC

Los experimentos de calorimetría se realizaron en un microcalorímetro VP-ITC (Microcal). Se realizaron valoraciones individuales en las que se inyectó 10 μ L de los derivados de D-manosa (disolución 500 μ M para los derivados glicosidos **33**, **71** y **72** y 5 mM para los derivados de manosa **64** y **65**) de forma controlada con una microjeringa de 300 μ L a un intervalo de 3 min a una disolución de Con A, disuelta en el mismo tampón que en el ligando (10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂ a pH = 7.4). El agitador de

la microjeringa de inyección se reguló a 300 rpm. Las dos primeras inyecciones fueron despreciadas con el fin de eliminar el efecto de la difusión de valorante a través de la punta de la jeringa durante el proceso de equilibrado. La temperatura a la que se realizaron estos ensayos fue de 21.5 °C. Los experimentos se ajustaron a un modelo de un sitio de unión y se obtuvieron los parámetros ΔH , ΔS , K_A y n (número de sitios de unión). La concentración de la Con A fue determinada espectrofotométricamente a 280 nm usando el coeficiente de absortividad molar de $108493 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ a pH = 7.4 teniendo en cuenta que a ese pH la proteína es un tetrámero. Se realizaron dos experimentos control, uno de ellos consiste en la inyección del tampón utilizado a una disolución de Con A en la concentración empleada y el otro la inyección del derivado de D-manosa correspondiente a una disolución de tampón. Estas curvas control se restaron a los experimentos. Todos los experimentos se han hecho al menos por duplicado para confirmar su reproducibilidad.

H) Cristalografía

Los cristales del complejo Con A-glico-POSS **72** se obtuvieron por el método de difusión de vapor en gota colgante. 1 μL del complejo se mezcló con 1 μL de disolución reservorio, 12% p/v de polietilenglicol 2000 monometil éter, 1mM de MnCl_2 , 1 mM de CaCl_2 , 100 mM HEPES pH = 7.4. Los monocristales crecieron a los 2-3 días. Se lavaron con un crio-protector (disolución madre 20% p/v glicerol) y se congelaron en nitrógeno líquido.

Los experimentos de difracción se llevaron a cabo en la línea X6A del National Synchrotron Light Source (Brookhaven, USA) a 100 K. El conjunto de datos se indexó e integró usando MOSFLM y se escaló con SCALA.²⁴⁷ La estructura se resolvió por sustitución molecular con el programa Phaser usando Con A como modelo buscado (pdb, 1scr) a una resolución de 1.7 Å.²⁴⁸ La estructura se construyó y refinó usando los programas Coot²⁴⁹ y REFMAC,²⁵⁰ respectivamente. Los refinamientos estadísticos se muestran en la Tabla 22.

²⁴⁷ Collaborative Computational Project 4 *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **1994**, 50, 760.

²⁴⁸ McCoy, A.J.; Grosse-Kunstleve, R. W.; Adams, P.D.; Winn, M.D.; Storoni, L.C.; Read, R.J. *J. Appl. Cryst.* **2007**, 40, 658.

²⁴⁹ Murshudov, G. N.; Vagin, A. A.; Dodson, E. J. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **1997**, 53, 240.

²⁵⁰ Emsley, P.; Cowtan, K. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **2004**, 60, 2126.

Tabla 22. Refinamientos estadísticos.

Grupo espacial	P 1 21 1
Dimensiones de la celda a, b, c (Å)	59.89 63.68 125.80
Dimensiones de la celda α , β , γ (°)	90.00 93.23 90.00
Resolución (Å) ^[a]	126-1.7 (1.74-1.7)
R_{merge} ^{[a],[b]}	7.6 (65.7)
$I/\sigma I$ ^a	13.9 (2.3)
Compleitud (%) ^[a]	96.0 (87.0)
Redundancia ^[a]	6.2 (5.7)
Nº. Reflexiones	94987
$R_{\text{work}}/R_{\text{free}}$ ^[c]	21.7/25.0
Factor B promedio (Å ²)	28.12
Desviación Cuadrática Media (R. M. S. D.) de longitud de enlace (Å) ^[d]	0.026
Desviación Cuadrática Media (R. M. S. D.) de longitud de enlace (°) ^[d]	2.109

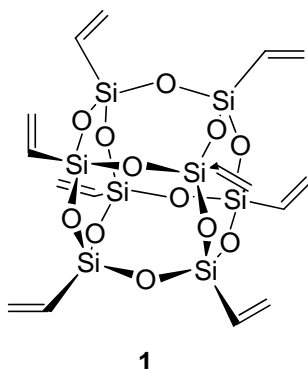
^[a] Los números entre paréntesis corresponden a la resolución de capa más alta.

^[b] $R_{\text{merge}} = \sum \sum |I_{i,j} - \langle I_j \rangle| / \sum \sum I_{i,j}$

^[c] $R_{\text{work}} = \sum |hkl| |F_o - k| F_c| / \sum |hkl| |F_o|$; R_{free} , igual que para un conjunto del 5% de reflexiones no usadas en el refinamiento. ^[d] Desviación cuadrática media con respecto a los valores ideales.

7.2. Síntesis de los compuestos del capítulo 3

7.2.1. Síntesis de Octavinilsilsesquioxano (1)⁷⁷



A un matraz de 2 L conteniendo EtOH (900 mL) a 0 °C, se añadió viniltriclorosilano (50 mL, 0.39 mol) gota a gota con fuerte agitación durante 30 min seguida de la adición, gota a gota, de una mezcla de etanol (100 mL) y agua (50 mL). Se dejó con agitación durante 3.5 días a temperatura ambiente. A continuación, se centrifugó y se lavó el sólido con una mezcla EtOH/agua (15:1) obteniéndose el producto **1** como un sólido blanco (5.9 g, 19 %).

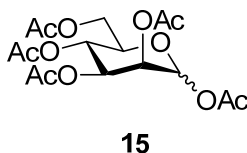
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ: 6.17-5.87 (m, 16 H, SiCHCH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ: 129.1 (SiCHCH₂), 137.4 (SiCHCH₂).

EM APCI (*m/z*, intensidad relativa): 632 (M⁺, 7 %), 605 (M-27, 100 %).

7.2.2. Síntesis de sustratos de D-manosa y D-galactosa para las reacciones de metátesis cruzada

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-α-D-manopiranosido (15)²⁵¹



A una suspensión de D-manosa (5 g, 27.75 mmol) en anhídrido acético (25 mL, 0.2 mol) se añadió yodo (0.25 g, 0.98 mmol) y se dejó con agitación durante 15 min a

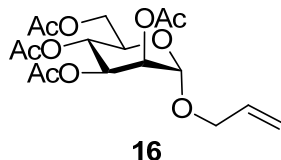
²⁵¹ Watt, J. A.; Williams, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1982.

temperatura ambiente (¡reacción exotérmica!). La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y de Na_2CO_3 al 10%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro) y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 2:1) obteniéndose el producto **15**, como un sólido blanco, mezcla de anómeros $\alpha/\beta = 9:1$ (12 g, cuant.).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : anómero α : 1.90 (s, 3H, OCOCH_3), 1.94 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3) 2.10 (s, 3H, OCOCH_3), 3.98-3.99 (m, 1H, H-5), 4.01-4.06 (m, 1H, H-6a), 4.20-4.24 (m, 1H, H-6b), 5.19-5.22 (m, 3H, H-3, H-4, H-2), 6.05 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.7$ Hz, H-1).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : anómero α : 21.0 (OCOCH_3), 21.1 (2x OCOCH_3), 21.2 (OCOCH_3), 62.5 (C-6), 65.9 (C-4), 68.7 (C-2), 69.1 (C-3), 71.1 (C-5), 91.0 (C-1), 169.0 (OCOCH_3), 170.1 (OCOCH_3), 170.4 (OCOCH_3), 171.0 (OCOCH_3).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosido de alilo (**16**)²⁵²



A una disolución de **15** (1.0 g, 2.56 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), se añadió SnCl_4 (0.30 mL, 2.56 mmol) y se agitó durante 10 min. A continuación se añadió alcohol alílico recién destilado (0.17 mL, 2.56 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro) y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) para dar el producto **16** como un aceite amarillo, mezcla de anómeros $\alpha/\beta = 5:1$ (0.676 g, 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +27.8$ (c = 0.97 CHCl_3)

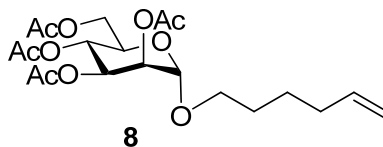
²⁵² Utille, J.-P.; Priem, B. *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 431.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.92 (s, 3H, OCOCH₃), 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 3.92-3.96 (m, 1H, H-5), 3.97-3.99 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.05 (dd, 1H, $J_{6a-5} = 2.4$, $J_{6a-6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, $J = 1.3$, $J = 5.2$ Hz, OCH₂CHCH₂), 4.21 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 5.2$, $J_{6b-6a} = 12.2$ Hz, H-6b), 4.79 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.6$ Hz, H-1), 5.15 (dd, 1H, $J_{4-3} = 1.3$ Hz, $J_{4-5} = 2.3$ Hz, H-4), 5.18 (dd, 1H, $J_{3'a-2} = 1.8$, $J_{3'a-3'b} = 3.4$ Hz, OCH₂CHCH₂), 5.21 (dd, 1H, $J_{2-1} = 1.6$, $J_{2-3} = 3.0$ Hz, H-2), 5.2 (dd, 1H, $J_{3-4} = 1.3$ Hz, $J_{3-2} = 3.0$ Hz, H-3), 5.31 (dd, 1H, $J_{3'b-3'a} = 3.4$, $J_{3'b-2'} = 10.0$ Hz, OCH₂CHCH₂), 5.80-5.89 (m, 1H, CH₂CHCH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: anómero α: 20.5 (2xOCOCH₃), 20.6 (OCOCH₃), 20.7 (OCOCH₃), 62.3 (C-6), 66.0 (C-4), 68.4 (C-5), 68.5 (C-3), 68.9 (C-2), 69.5 (OCH₂CHCH₂), 96.4 (C-1), 118.3 (OCH₂CHCH₂), 132.8 (OCH₂CHCH₂), 169.6 (OCOCH₃), 169.8 (OCOCH₃), 169.9 (OCOCH₃), 170.5 (OCOCH₃).

EM-ESI (m/z): 411 (M+Na).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-α-D-manopiranosido de 5-hexenilo (**8**)

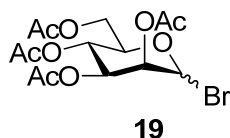


Método A

A una disolución de **15** (1 g, 2.56 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), se añadió SnCl₄ (0.30 mL, 2.56 mmol) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió 5-hexen-1-ol destilado (0.17 mL, 2.56 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1) para dar el producto **8** como un aceite amarillo, mezcla de anómeros α/β = 10:1 (0.546 g, 49%).

Método B

1) Síntesis del bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-manopiranosilo (**19**)²⁵³



A una disolución de HBr en AcOH al 33% (1.3 mL, 1.70 M) se añadió el compuesto **15** (0.900 g, 2.3 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió sobre una mezcla de agua-hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar **19**, que se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificar.

2) Glicosilación de **19**

A una disolución de **19**, obtenido en el paso anterior, en tolueno (2.25 mL) y acetonitrilo (2.25 mL), se añadió Hg(CN)₂ (0.425 g, 2.61 mmol), 5-hexen-1-ol (0.309 mL, 2.61 mmol) y tamiz molecular de 4 Å bajo atmósfera de argón. Se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y posteriormente se filtró. El residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) para dar una mezcla α/β = 30:1 del compuesto **8** (0.313 g, 37%) como un aceite amarillo.

R_f (hexano/AcOEt 2:1) = 0.42

$[\alpha]_D^{20} = +45.3$ (c = 1.05, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53-1.57 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.65-1.69 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.92 (s, 3H, OCOCH₃), 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00-2.05 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 3.37-3.44 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.60-3.67 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.89-3.95 (m, 1H, H-5), 4.20 (dd, 1H, $J_{6a-5} = 5.4$, $J_{6a-6b} = 12.2$ Hz, H-6a), 4.03 (dd, $J_{6b-5} = 2.2$, $J_{6b-6a} = 12.2$ Hz, 1H, H-6b), 4.74 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.8$ Hz, H-1), 4.87-4.91 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 4.92-4.97 (m, 1H,

²⁵³ Abbott, S. D.; Gagnon, L.; Lagraoui, M.; Kadhim, S.; Attardo, G.L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1909.

CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 5.1 (dd, 1H, $J_{2-1} = 1.8$, $J_{2-3} = 3.3$ Hz, H-2), 5.18 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{4-3} = 10.0$ Hz, H-4), 5.25 (dd, 1H, $J_{3-2} = 3.4$, $J_{3-4} = 10.0$ Hz, H-3), 5.67-5.68 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂).

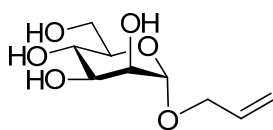
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.7 (3xOCOCH₃), 20.9 (OCOCH₃), 25.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 28.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 33.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 62.5 (C-6), 66.2 (C-4), 68.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 68.4 (C-5), 69.1 (C-3), 69.7 (C-2), 97.5 (C-1), 114.8 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 138.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 169.7 (OCOCH₃), 169.9 (OCOCH₃), 170.1 (OCOCH₃), 170.6 (OCOCH₃).

EM-ESI (m/z): 453 (M+23).

Análisis calculado para C₂₀H₃₀O₁₀ (%): C: 55.81; H: 7.02.

Encontrado (%): C: 55.60; H: 6.82.

Síntesis del α-D-manopiranosido de alilo (17)²⁵⁴



17

A una disolución de D-manosa (1.71 g, 9.51 mmol) en alcohol alílico recién destilado (20 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (0.084 mL, 0.66 mmol) bajo atmósfera de argón y se calentó a reflujo (110 °C) durante 4 h. A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con trietilamina y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para dar **17** como un aceite amarillo, mezcla de anómeros α/β = 20:1 (1.5 g, 80%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: anómero α: 3.49-3.53 (m, 1H, H-5), 3.60 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-4), 3.69 (dd, 1H, $J_{6a-5} = 5.8$, $J_{6a-6b} = 11.7$ Hz, H-6a), 3.69 (dd, 1H, $J_{3-2} = 3.4$, $J_{3-4} = 9.3$ Hz, H-3), 3.80 (dd, 1H, $J_{6b-6a} = 11.7$, $J_{6b-5} = 9.6$ Hz, H-6b), 3.8 (dd, 1H, $J_{2-1} = 1.6$, $J_{2-3} = 3.4$ Hz, H-2), 3.95-4.00 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.16-4.21 (m, 1H,

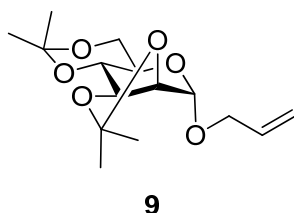
²⁵⁴ Marwood, R. D.; Riley, A. M.; Jenkins, D. J.; Potter, B. V. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 12, 1935.

OCH₂CHCH₂), 4.77 (d, 1H, J_{1-2} = 1.6 Hz, H-1), 5.13-5.17 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.24-5.30 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.86-5.97 (m, 1H, OCH₂CHCH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ : 61.4 (C-6), 67.4 (C-4), 67.7 (CH₂CHCH₂), 71.0 (C-2), 71.3 (C-3), 73.3 (C-5), 99.6 (C-1), 116.2 (OCH₂CHCH₂), 134.1 (OCH₂CHCH₂).

EM-ESI (m/z): 243 (M+Na), 221 (M+1).

Síntesis de 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosido de alilo (**9**)²⁵⁵



A una disolución de **17** (0.451g, 2.05 mmol) en acetona (5.25 mL, 0.39 M) se añadió 2,2-dimetoxipropano (1.70 mL, 14 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.035 g, 0.2 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con Et₃N y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 20:1) para el producto **9** (0.430 g, 70%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12.1 (c = 1.47, CHCl₃)

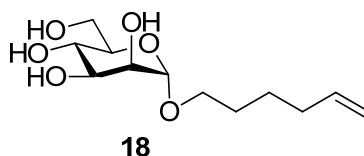
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.39 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 3.57 (ddd, 1H J_{5-6b} = 5.4, J_{5-4} = 10.4, J_{5-6a} = 15.4 Hz, H-5), 3.71 (dd, 1H, J_{4-5} = 10.4, J_{4-3} = 2.8 Hz, H-4), 3.72 (dd, 1H, J_{6a-6b} = 10.3, J_{6a-5} = 15.4 Hz, H-6a), 3.84 (dd, 1H, J_{6b-6a} = 10.3, J_{6b-5} = 5.4 Hz, H-6b), 3.93-3.96 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.11-4.17 (m, 3H, OCH₂CHCH₂, H-2, H-3), 5.04 (s, 1H, H-1), 5.17-5.30 (m, 2H, OCH₂CHCH₂), 5.81-5.91 (m, 1H, OCH₂CHCH₂).

²⁵⁵ Gigg, J.; Gigg, R.; Payne, S.; Con Ant, R. *Carbohydr. Res.* **1985**, *141*, 91.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 36.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 61.3 (C-5), 61.9 (C-6), 68.1 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 72.7 (C-4), 74.8 (C-2), 75.9 (C-3), 96.8 (C-1), 117.8 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 133.4 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$).

EM-ESI (m/z): 323 ($\text{M}+\text{Na}$).

Síntesis de α -D-manopiranosido de 5-hexenilo (**18**)²⁵⁶



Método A

a) Condiciones térmicas convencionales

A una suspensión de D-manosa (0.100 g, 0.56 mmol) en THF (8 mL, 0.133M) se añadió Amberlita IR-120H⁺ (0.100 g) y 5-hexen-1-ol (0.133 mL, 1.12 mmol). Tras calentar a reflujo a 80 °C durante 24 h la reacción se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo una mezcla compleja de productos conteniendo **18**.

b) Irradiación de microondas

A una suspensión de D-manosa (0.100 g, 0.56 mmol) en THF (8 mL, 0.133 M) se añadió Amberlita IR-120H⁺ (0.100 g) y 5-hexen-1-ol (0.133 mL, 1.12 mmol). Se calentó con microondas a 120 °C durante 30 min en tubo cerrado. La reacción se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un resultado similar al anterior.

Método B

a) Condiciones térmicas convencionales

A una suspensión de D-manosa (0.100 g, 0.56 mmol) en dioxano (8 mL, 0.133 M) se añadió cloruro de acetilo (0.020 mL, 0.28 mmol) y 5-hexen-1-ol (0.165 mL, 1.40 mmol) y se calentó a reflujo a 100 °C durante 24 h. La reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) para dar una mezcla α/β de **18** (0.036 g, 25%).

²⁵⁶ Miyagawa, A.; Kasuya, M. C. Z.; Hatanaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2006**, 79, 348.

b) Irradiación de microondas

A una suspensión de D-manosa (0.100 g, 0.56 mmol) en dioxano (8 mL, 0.133 M) se añadió cloruro de acetilo (0.020 mL, 0.28 mmol) y 5-hexen-1-ol (0.165 mL, 1.40 mmol) y se calentó a 120 °C con microondas durante 30 min en tubo cerrado. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) para dar una mezcla $\alpha/\beta = 99:1$ de **18** (0.041 g, 27%).

Método C

A una suspensión de D-manosa (0.100 g, 0.56 mmol) en dioxano (3 mL, 0.18 M) se añadió ácido canforsulfónico (0.064 g, 0.27 mmol) y 5-hexen-1-ol (0.135 mL, 1.66 mmol). Se calentó con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) para dar **18** como un aceite incoloro, mezcla de anómeros $\alpha/\beta = 99:1$ (0.078 g, 45%).

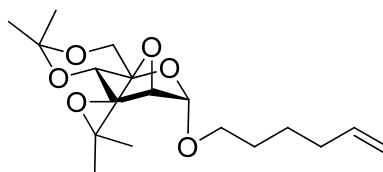
$[\alpha]_D^{20} = +37.5$ ($c = 1.7$, CHCl_3)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.42-1.53 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 1.56-1.66 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 3.31-3.39 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 3.48-3.54 (m, 1H, H-5), 3.60 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{4-3} = 10.5\text{Hz}$, H-4), 3.70 (dd, 1H, $J_{6a-5} = 5.4$, $J_{6a-6b} = 11.5\text{ Hz}$, H-6a), 3.73 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 8.8$, $J_{6b-6a} = 11.5\text{ Hz}$, H-6b), 3.77 (dd, 1H, $J_{2-1} = 1.1$, $J_{2-3} = 2.0\text{ Hz}$, H-2), 3.81 (dd, 1H, $J_{3-2} = 2.0$, $J_{3-2} = 10.5\text{ Hz}$, H-3), 4.73 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.1\text{ Hz}$, H-1), 4.91-4.96 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.97-5.04 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 5.75-3.87 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : anómero α : 34.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 35.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 36.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 63.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 64.3 (C-6), 67.5 (C-4), 70.7 (C-5), 73.6 (C-3), 73.2 (C-2), 98.7 (C-1), 117.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 134.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

EM-ESI (m/z): 285 (M+23), 263 (M+1).

Síntesis de 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosido de 5-hexenilo (**10**)

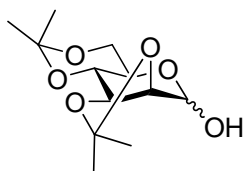


10

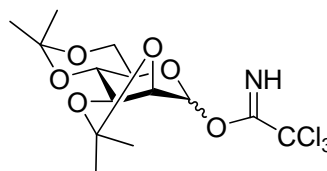
Método A

A una disolución de **18** (0.7 g, 2.7 mmol) en acetona (7 mL, 0.38 M) se añadió 2,2-dimetoxipropano (1.72 mL, 14 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.057 g, 0.3 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con Et₃N y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 30:1- hexano/AcOEt 10:1) para dar el producto **10** (0.490 g, 85%) como un sólido blanco.

Método B



20



21

A una disolución del hemiacetal **20**¹³⁸ (1.14 g, 4.38 mmol) en CH₂Cl₂ (11.2 mL, 0.39 M) se añadió la resina PS-DBU (0.380 g, 1.15 mmol/g), previamente lavada con DMF, MeOH y CH₂Cl₂, seguido de Cl₃CCN destilado (1.31 mL, 15.14 mmol). La reacción se agitó suavemente durante 2.5 h a temperatura ambiente, se filtró y se eliminó el disolvente a sequedad coevaporando con tolueno, obteniéndose **21** como un aceite amarillo (1.77 g, 99 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.40 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 4.17 (m, 1H, H-5), 4.13-4.28 (m, 2H, H-6), 5.38-

5.43 (m, 1H, H-4), 5.39 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 2.0$ Hz, $J_{3,4'} = 5.5$ Hz, H-3), 5.46 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 1.9$, $J_{2,3'} = 2.0$ Hz, H-2), 6.27 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1.9$ Hz, H-1), 8.78 (s, 1H, NH).

A una disolución de **21** en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ 2:1 (12 mL, 0.42M) se añadió 5-hexen-1-ol (0.440 mL, 3.71 mmol) y tamiz molecular de 4 Å bajo atmósfera de argón. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h se añadió TMSOTf (0.016 mL, 0.025 mmol) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. Se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 15:1) para dar **10** como un aceite amarillo, mezcla de anómeros $\alpha/\beta = 15:1$ (0.900 g, 50%).

R_f (hexano/AcOEt 7:1) = 0.53

$[\alpha]_D^{20} = +53.8$ (c = 1, CHCl_3)

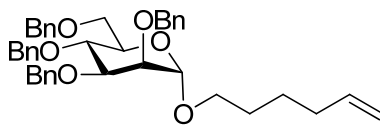
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42-1.46 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 1.49 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.61-1.67 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 2.02-2.08 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 3.39 (dt, 1H, $J_{1a'-2a'} = J_{1a'-2b'} = 6.4$, $J_{1a'-1b'} = 9.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 3.55 (td, 1H, $J_{5-6a} = 5.7$, $J_{5-6b} = 10.4$, $J_{5-4} = 10.2$ Hz, H-5), 3.65 (dt, 1H, $J_{1b'-2a'} = J_{1b'-2b'} = 6.4$, $J_{1b'-1a'} = 9.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 3.67-3.72 (m, 1H, H-4), 3.73 (t, $J_{6a-6b} = J_{6a-5} = 10.4$ Hz, H-6), 3.85 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 5.7$, $J_{6b-6a} = 10.4$ Hz, H-6b), 4.11-4.16 (m, 2H, H-3, H-2), 4.93-4.96 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.97-5.02 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 4.98 (s, 1H, H-1), 5.78 (ddt, 1h, $J_{5'-4a'} = J_{5'-4b'} = 6.7$, $J_{5'-6a'} = 10.1$, $J_{5'-6b'} = 16.9$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 25.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 61.2 (C-5), 62.1 (C-6), 67.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 72.8 (C-4), 74.9 (C-2), 76.2 (C-3), 97.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.7 (C-1), 109.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 114.74 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 138.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

EM-ESI (m/z): 365 (M+Na), 285 (M-OC(CH₃)₂).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (%): C: 63.14; H: 8.83.

Encontrado (%): C: 62.91; H: 8.58.

Síntesis del 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosido de 5 hexenilo (**11**)**11**

A una disolución de **18** (1g, 3.8 mmol) en DMF anhidra (30 mL, 0.13M) a 0 °C se añadió en porciones NaH (0.730 g, 30.4 mmol), bajo argón. Tras agitar la mezcla durante 30 min se adicionó bromuro de bencilo (3.6 mL, 30.4 mmol) a 0 °C y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1) para dar **11** (2 g, 88%) como un aceite incoloro.

R_f (hexano/AcOEt 7:1) = 0.41

$[\alpha]_D^{20} = +10.3$ (c = 1.2, CHCl₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.31-1.47 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.48-1.64 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.95-2.14 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.29-3.43 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.61-3.73 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.73-3.86 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 3.91 (dd, 1H, J = 9.3, 2.9 Hz, H-3), 3.94-4.02 (m, 1H, H-4), 4.51 (d, J = 11 Hz, CH₂Ph), 4.55 (d, J = 13.6 Hz, CH₂Ph), 4.67 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CH₂Ph), 4.59-4.67 (m, 3H, CH₂Ph), 4.71 (d, 1H, J = 13.6 Hz, CH₂Ph), 4.72 (d, 1H, J = 11 Hz, CH₂Ph), 4.86 (s, 1H, H-1), 4.88-5.09 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 5.79 (ddt, 8H, J = 13.4, 10.2, 6.7 Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 7.19-7.46 (m, 20H, ArH).

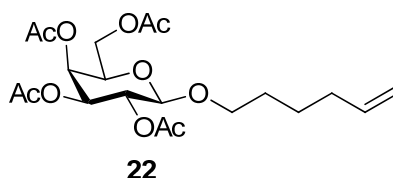
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 25.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 28.8 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 33.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 67.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 68.7 (C-6), 71.6 (C-5), 71.7 (C-2), 72.1 (CH₂Ph), 72.5 (CH₂Ph), 73.18 (CH₂Ph), 74.7 (CH₂Ph), 74.9 (C-4), 80.2 (C-3), 97.8 (C-1), 114.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 127.4 (ArH), 2 \times 127.5 (ArH), 2 \times 127.7 (ArH), 128.0 (ArH), 128.5 (ArH), 138.3 (ArH), 2 \times 138.5 (ArH, (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂)).

EM-ESI (m/z): 645.3 (M+23).

Análisis calculado para $C_{70}H_{46}O_6$ (%): C: 77.14; H: 7.44.

Encontrado (%): C: 76.97; H: 7.42.

Síntesis de 2,3,4,6-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido de 5-hexenilo (**22**)



A una disolución de D-galactosa peracetilada (1 g, 2.56 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL), se añadió $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.650 mL, 5.12 mmol) y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió 5-hexen-1-ol (0.322 mL, 2.81 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de $NaCl$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ $AcOEt$ 4:1) para dar **22** como un aceite amarillo, mezcla de anómeros $\alpha/\beta = 1:12$ (0.88 g, 80%).

R_f (hexano/ $AcOEt$ 2:1) = 0.69

$[\alpha]_D^{20} = -7.6$ ($c = 0.91$, $CHCl_3$)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.37 (m, 2H, dt, $J = 13.8$, $J = 6.3$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.48-1.62 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.94 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.01 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.96-2.06 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.11 (s, 3H, $OCOCH_3$), 3.39-3.47 (m, 1H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 3.83-3.90 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$, H-5), 4.04-4.20 (m, 2H, H-6), 4.43 (d, 1H, $J_{1-2} = 8$ Hz, H-1), 5.03-4.86 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 4.98 (dd, 1H, $J_{3-2} = 10.4$, $J_{3-4} = 3$ Hz, H-3), 5.17 (dd, 1H, $J_{2-3} = 10.4$, $J_{2-1} = 8$ Hz, H-2), 5.35 (d, 1H, $J_{4-3} = 3$ Hz, H-4), 5.75 (ddt, 1H, $J_{5'-4'a} = J_{5'-4'b} = 6.7$, $J_{5'-6'a} = 10.1$, $J_{5'-6'b} = 16.9$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 20.5 ($OCOCH_3$), 20.6 ($3 \times OCOCH_3$), 25.0 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 33.2 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 61.2 (C-6), 67.0 (C-4), 68.8 (C-2), 69.9 ($OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 70.5 (C-5), 70.9 (C-3), 101.2 (C-1), 114.6

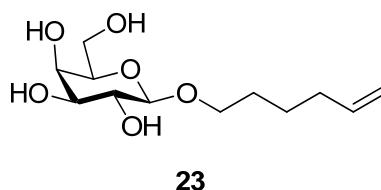
(OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 139.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 169.2 (OCOCH₃), 170.1 (OCOCH₃), 170.2 (OCOCH₃), 170.3 (OCOCH₃).

EM-ESI (*m/z*): 453.3 (M+Na).

Análisis calculado para C₂₀H₃₀O₁₀ (%): C: 55.81; H: 7.02.

Encontrado (%): C: 55.77; H: 7.13.

Síntesis de β-D-galactopiranosido de 5-hexenilo (23)



A una disolución de **22** (0.700 g, 1.63 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K₂CO₃ (11 mg, 0.08 mmol) y se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 2 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **23** (0.470 g, 99%) como un sólido blanco.

P.f. (CH₃OH) = 91-93 °C.

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 7:1) = 0.34

[α]_D²⁰ = -17.4 (c = 1.05, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.44-1.54 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 1.58-1.69 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 2.01-2.17 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.46 (dd, 1H, *J*₃₋₂ = 9.7, *J*₃₋₄ = 3.1 Hz, H-3), 3.48-3.53 (m, 2H, H-5, H-2), 3.51-3.58 (dt, 1H, *J* = 9.6, *J* = 6.7 Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 3.74 (dd, 2H, *J*_{6a-6b} = 6.1, *J*₆₋₅ = 1.5 Hz, H-6), 3.81 (d, 1H, *J*₄₋₃ = 3.1 Hz, H-4), 3.91 (dt, 1H, *J* = 9.6, *J* = 6.7 Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 4.21 (d, 1H, *J*₁₋₂ = 7.2 Hz, H-1) 4.88-5.05 (m, 1H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 5.82 (ddt, 1H, *J* = 17.0, *J* = 10.2, *J* = 6.7 Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂).

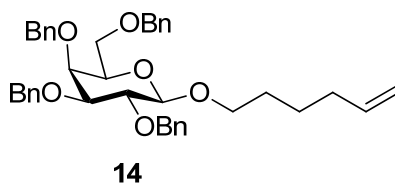
¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ: 26.4 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 30.3 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 34.6 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 62.4 (C-6), 70.2 (C-4), 70.5 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 77.5 (C-2), 76.5 (C-3), 76.5 (C-5), 104.9 (C-1), 114.9 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 139.9 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂).

EM-ESI (m/z): 263.2 (M+H), 285.1 (M+Na).

Análisis calculado para $C_{12}H_{22}O_6$ (%): C: 54.95; H: 8.45.

Encontrado (%): C: 55.07; H: 8.30.

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-galactopiranosido de 5-hexenilo (**14**)



A una disolución de **23** (0.400 g, 1.52 mmol) en DMF anhidra (11.7 mL, 0.13M) a 0 °C se añadió en porciones NaH (0.426 g, 11.7 mmol), bajo argón. Tras agitar la mezcla durante 30 min se adicionó bromuro de bencilo (1.4 mL, 11.7 mmol) a 0 °C y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (1 mL) y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1) para dar **14** (0.757 g, 80%) como un aceite incoloro.

R_f (hexano/AcOEt 7:1) = 0.44

$[\alpha]_D^{20} = +7.5$ (c = 1, $CHCl_3$)

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40-1.46 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 1.56-1.77 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 2.01-2.13 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 3.48 (dt, 1H, $J = 9.6$, $J = 6.4$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 3.49-3.56 (m, 2H, H-3, H-5), 3.56-3.61 (m, 2H, H-6), 3.81 (dd, 1H, $J_{2-3} = 9.8$, $J_{2-1} = 7.7$ Hz, H-2), 3.84-3.92 (m, 1H, H-4), 3.94 (dt, 1H, $J = 9.6$, $J = 6.4$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 4.35 (d, 1H, $J_{1-2} = 7.7$ Hz, H-1), 4.41 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.45 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph), 4.71 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CH_2Ph), 4.92 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH_2Ph), 4.94 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, CH_2Ph), 4.95 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, CH_2Ph), 4.92-5.02 (m, 1H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 5.78 (ddt, 1H, $J = 16.9$, $J = 10.2$, $J = 6.7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_2CHCH_2$), 7.14-7.62 (m, 20H, ArH).

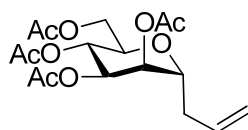
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.4 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 29.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 33.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 68.9 (C-6), 69.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 73.0 (CH_2Ph), 73.3 (C-5), 73.4 (C-4), 73.5 (CH_2Ph), 74.4 (CH_2Ph), 75.20(CH_2Ph), 79.6 (C-2), 82.1 (C-3), 103.9 (C-1), 114.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 127.5 (2xAr), 127.7 (Ar), 127.9 (Ar), 128.1 (2xAr), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 137.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 138.5 (Ar), 138.6 ($2 \times$ Ar), 138.7 (Ar).

EM-ESI (m/z): 645.3 (M+Na).

Análisis calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6$ (%): C: 77.14; H: 7.14.

Encontrado (%): C: 77.27; H: 7.30.

Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil)prop-1-eno (**24**)¹⁴³



24

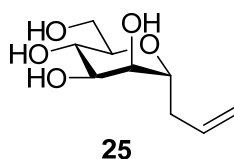
A una disolución de **15** (1.2 g, 3.3 mmol) y aliltrimetilsilano (0.630 mL, 3.95 mmol) en acetonitrilo (16.5 mL) a 0 °C se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.835 mL, 6.6 mmol) y TMSOTf (0.120 mL, 0.66 mmol) gota a gota, bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 24 h. Se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 5:1) para dar una mezcla α/β = 7:1 de **24** (0.55 g, 43%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3H, OCOCH_3), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.12 (s, 3H, OCOCH_3), 2.37-2.44 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.49-2.56 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 3.87 (ddd, 1H, $J_{5-4} = 2.7$, $J_{5-6a} = 6.2$, $J_{5-6b} = 9.1$ Hz, H-5), 4.03 (ddd, 1H, $J_{1-2} = 3.3$, $J_{1-1a'} = 6.1$, $J_{1-1b'} = 9.1$ Hz, H-1), 4.07-4.10 (m, 1H, H-6a), 4.3 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 6.2$, $J_{6b-6a} = 12.1$ Hz, H-6b), 5.13-5.20 (m, 2H, CH_2CHCH_2 , H-3), 5.20 (dd, 1H, $J_{4-5} = 2.7$, $J_{4-3} = 5.7$ Hz, H-4), 5.24 (dd, 1H, $J_{2-1} = 3.3$, $J_{2-3} = 8.8$ Hz, H-2), 5.75 (tdd, $J_{2'-1a'} = 6.9$, $J_{2'-1b'} = 6.9$, $J_{2'-3'a} = 10.2$, $J_{2'-3b'} = 17.0$ Hz, CH_2CHCH_2).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.9 (OCOCH_3), 21.0 ($2\times\text{OCOCH}_3$), 21.2 (OCOCH_3), 33.8 (CH_2CHCH_2), 62.6 (C-6), 67.2 (C-3), 69.0 (C-2), 70.2 (C-4), 70.8 (C-5), 74.3 (C-1), 118.5 (CH_2CHCH_2), 132.7 (CH_2CHCH_2), 169.88 (OCOCH_3), 170.2 (OCOCH_3), 170.4 (OCOCH_3), 170.9 (OCOCH_3).

EM-ESI (m/z): 395 ($\text{M}+\text{Na}$)

Síntesis de 3-(α -D-manopiranosil)prop-1-eno (**25**)²⁵⁷



A una disolución de **24** (0.400 g, 1.10 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K_2CO_3 (2 mg, 0.02 mmol) y se dejó a temperatura ambiente con agitación durante 2 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **25** (0.153 g, 70%) como un aceite amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.5$ ($c = 1.06$, CHCl_3).

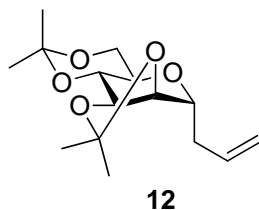
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24-2.56 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 2.62-2.72 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 3.42-3.49 (m, 1H, H-5), 3.57-3.81 (m, 5H, H-6, H-4, H-3, H-2), 3.88-3.94 (m, 1H, H-1), 5.05-5.15 (m, 2H, CH_2CHCH_2), 5.86 (ddt, 1H, $J = 7.1$, $J = 10.1$, $J = 13.9$ Hz, CH_2CHCH_2).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 34.8 (CH_2CHCH_2), 63.0 (C-6), 69.3, 72.1, 72.6, 76.1 (C-5), 78.5 (C-1), 117.4 (CH_2CHCH_2), 136.0 (CH_2CHCH_2).

EM-ESI (m/z): 227 ($\text{M}+\text{Na}$), 206 ($\text{M}+2$).

²⁵⁷ Mari, S.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Bernardi, A.; Marcou, G.; Motto, I.; Velter, I.; Nicotra, F.; La Ferla, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2925.

Síntesis de 3-(2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosil)prop-1-eno (**12**)²⁵⁸



A una disolución de **25** (0.210 g, 1.03 mmol) en acetona (2.65 mL, 0.39M) se añadió 2,2-dimetoxipropano (0.860 mL, 7 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.017 g, 0.09 mmol) bajo argón y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con Et₃N y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 20:1) para dar el producto **12** (0.215 g, 85%) como un sólido blanco.

$$[\alpha]_D^{20} = -22.8 \text{ (c = 1.08, CHCl}_3\text{)}$$

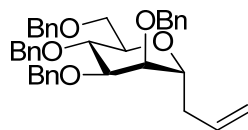
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : anómero α : 1.31 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.32-2.37 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 3.32 (td, 1H, $J_{5-4} = 5.5$, $J_{5-6a} = J_{5-6b} = 10.4$ Hz, H-5), 3.66 (t, 1H, $J_{6a-5} = J_{6a-6b} = 10.4$ Hz, H-6a), 3.80-3.83 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.98 (td, 1H, $J_{1-2} = 4.2$, $J_{1-1'a} = J_{1-1'b} = 6.9$ Hz, H-1), 4.06 (dd, 1H, $J_{2-1} = 4.2$, $J_{2-3} = 6.2$ Hz, H-2), 4.12 (dd, 1H, $J_{3-2} = 6.2$, $J_{3-4} = 7.5$ Hz, H-3), 5.06-5.13 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 5.73-5.83 (m, 1H, CH₂CHCH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : anómero α : 18.7 (C(CH₃)₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 27.8 (C(CH₃)₂), 28.9 (C(CH₃)₂), 36.2 (CH₂CHCH₂), 62.6 (C-6), 63.7 (C-5), 72.5 (C-4), 73.3 (C-1), 75.1 (C-3), 75.8 (C-2), 99.4 (C(CH₃)₂), 109.3 (C(CH₃)₂), 117.6 (CH₂CHCH₂), 133.6 (CH₂CHCH₂).

EM-ESI (m/z): 307 (M+Na).

²⁵⁸ Broxterman, H. J. G.; Kooreman, P. A.; Elst, H.; Roelen, H. C. P. F.; Marel, G. A. van der; Boom, J. H. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1990**, 109, 583.

Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosido)prop-1-eno (**13**)²⁵⁹



13

A una disolución de **25** (0.150 g, 0.73 mmol) en DMF anhidra (5 mL, 0.14M) a 0 °C se añadió en porciones NaH (0.140 g, 5.8 mmol), bajo argón. Tras agitar la mezcla durante 30 min se adicionó bromuro de bencilo (0.690 mL, 5.8 mmol) a 0 °C y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (1 mL) y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1) para dar **13** (0.330 g, 80%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -6.6$ (c = 1.17, CHCl₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.32-2.49 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 3.69 (dd, 1H, $J_{2-1} = 4.6$, $J_{2-3} = 2.9$ Hz, H-2), 3.78 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9.5$, $J_{3-2} = 2.9$ Hz, H-3), 3.80-3.88 (m, 2H, H-6), 3.87-3.99 (m, 2H, H-4, H-5), 4.07-4.16 (m, 1H, H-1), 4.53-4.68 (m, 7H, CH₂Ph), 4.77 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, CH₂Ph), 5.09 (dd, 2H, $J = 13.6$, $J = 2.1$ Hz, CH₂CHCH₂), 5.73-5.83 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 7.15-7.61 (m, 20H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 34.6 (CH₂CHCH₂), 69.1 (C-6), 71.5 (CH₂Ph), 72.0 (CH₂Ph), 72.3 (C-1), 73.2 (CH₂Ph), 73.7 (CH₂Ph), 73.8 (C-5), 74.8 (C-4), 75.1 (C-2), 76.8 (C-3), 117.4 (CH₂CHCH₂), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 134.3 (CH₂CHCH₂), 138.1 (Ar), 138.2 (Ar), 138.9 (Ar).

EM-ESI (m/z): 565.3 (M+H), 587.3 (M+Na).

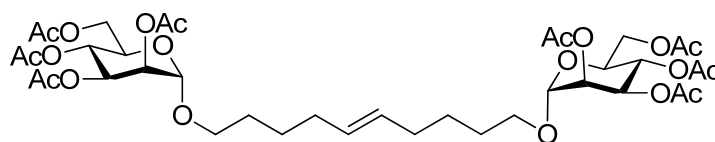
²⁵⁹ Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1547.

7.2.3. Metodología general para las reacciones de metátesis

A un tubo de vidrio con tapón de teflón para reactor de microondas, conteniendo una disolución del correspondiente carbohidrato **8-14** (16 equivalentes, 2 equivalentes por grupo vinilo) y el compuesto POSS **1** (1 equiv) en CH_2Cl_2 (cantidad mínima para disolver los productos), se añadió el catalizador de metátesis Grubbs II (32% molar-equiv, 4% por grupo vinilo). Todas estas operaciones se realizaron en cámara seca bajo atmósfera de argón. Seguidamente, el tubo cerrado con la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 130 °C. Cada cierto tiempo (el indicado en las Tablas 7-10) se renovó la atmósfera de argón del tubo de reacción destapándolo en el interior de la cámara seca. La reacción se siguió por TLC y, una vez se detectó la formación de los productos octasustituídos (formación de un solo producto a un valor de R_f muy inferior al de cualquiera de los productos de partida), se diluyó con CH_2Cl_2 , se añadió di(etilenglicol)vinil éter (4 equiv/equiv de catalizador de metátesis), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad y se purificó en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexano/AcOEt. Los glico-POSS protegidos con grupos acetales se purificaron empleando un gradiente hexano/AcOEt 4:1 \rightarrow 1:4, mientras que para los protegidos con grupos bencilo se empleó hexano/AcOEt 6:1 \rightarrow 1:2.

En la reacción se forma una mezcla separable por cromatografía del glico-POSS producto de la metátesis cruzada (mezcla estadística de isómeros *E/Z*) y el producto de homometátesis del derivado de carbohidrato de partida, que tiene siempre una mayor movilidad cromatográfica. A continuación se recogen los datos de caracterización de todos los productos aislados en estas reacciones.

Homodímero **26a** (isómero *E*)



26a

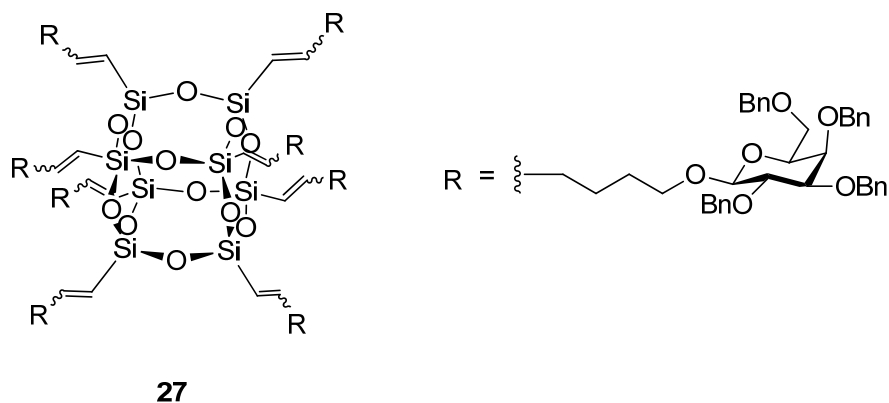
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.49 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.51-1.64 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.97 (s, 6H, $2 \times \text{OCOCH}_3$), 1.93-2.08 (m,

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (s, 6H, $2 \times \text{OCOCH}_3$), 2.08 (s, 6H, $2 \times \text{OCOCH}_3$), 2.14 (s, 6H, $2 \times \text{OCOCH}_3$), 3.36-3.49 (m, 2H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.60-3.72 (m, 2H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.96 (ddd, 2H, $J_{5-4} = 9.5$, $J_{5-6b} = 5.2$, $J_{5-6a} = 2.2$ Hz, $2 \times \text{H-5}$), 4.08 (dd, 2H, $J_{6a-6b} = 12.2$ Hz, $J_{6a-5} = 2.2$, $2 \times \text{H-6a}$), 4.26 (dd, 2H, $J_{6b-6a} = 12.2$, $J_{6b-5} = 5.2$ Hz, 1H , $2 \times \text{H-6b}$), 4.78 (d, 2H, $J_{1-2} = 1.6$ Hz, $2 \times \text{H-1}$), 5.21 (dd, 2H, $J_{2-1} = 1.6$, $J_{2-3} = 3.4$ Hz, $2 \times \text{H-2}$), 5.25 (t, 2H, $J_{4-5} = J_{4-3} = 10.0$ Hz, $2 \times \text{H-4}$), 5.33 (dd, 2H, $J_{3-2} = 3.4$, $J_{3-4} = 10.0$ Hz, $2 \times \text{H-3}$), 5.35-5.41 (m, 1H, 5.24-5.27, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 2×20.6 (OCOCH_3), 20.7 (COCH_3), 20.9 (COCH_3), 25.9 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 28.7 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 32.1 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 62.4 ($2 \times \text{C-6}$), 66.2 ($2 \times \text{C-4}$), 68.3 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 68.7 ($2 \times \text{C-5}$), 69.1 ($2 \times \text{C-3}$), 69.6 ($2 \times \text{C-2}$), 97.5 ($2 \times \text{C-1}$), 130.2 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 169.7 ($2 \times \text{OCOCH}_3$), 169.8 ($2 \times \text{OCOCH}_3$), 170.0 ($2 \times \text{OCOCH}_3$), 170.6 ($2 \times \text{OCOCH}_3$).

EM-ESI (m/z): 855.9 ($\text{M}+23$).

Octakis{6-(2',3',4',6'-tetra-*O*-bencil- β -D-galactopiranosil)-hex-1-enil}octasilsesquioxano (27)



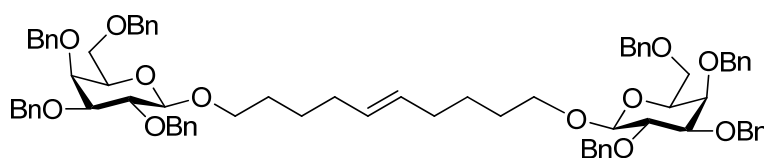
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-1.43 (m, 16H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.43-1.64 (m, 16H, $\text{SiCHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.92-2.16 (m, 16H, $\text{SiCHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.29-3.46 (m, 24H, $\text{SiCHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-3 y H-5), 3.28-3.46 (m, 16H, H-6), 3.72 (t. a., 8H, $J_{2-1} = J_{2-3} = 8.1$ Hz, H-2), 3.76 (m, 16H, $\text{SiCHCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ y H-4), 4.24 (s.a., 8H, H-1), 4.26-4.39 (m, 16H, CH_2Ph), 4.53 (d, 8H, $J = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.56-4.72 (m, 24H, CH_2Ph), 4.74-4.90 (m, 16H,

CH_2Ph), 5.35 (s.a., 8H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.32 (s.a., 8H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.03-7.55 (m, 144H, ArH), 7.77-8.02 (m, 16H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.6 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.3 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 36.0 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.8 (C-6), 69.6 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73.0 (CH_2Ph), 73.3 (CH_2Ph), 73.5 (C-4), 74.4 (CH_2Ph), 75.2 (CH_2Ph), 79.5 (C-2), 82.2 (C-5, C-3), 103.9 (C-1), 119.5 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 127.5 (ArH), 127.7 (ArH), 127.8 (ArH), 128.1 (ArH), 128.2 (ArH), 128.3 (ArH), 128.4 (ArH), 137.9 (ArH), 138.5 (ArH), 138.6 (ArH), 152.6 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 5523 (M+Na).

Homodímero 27a (isómero *E*)



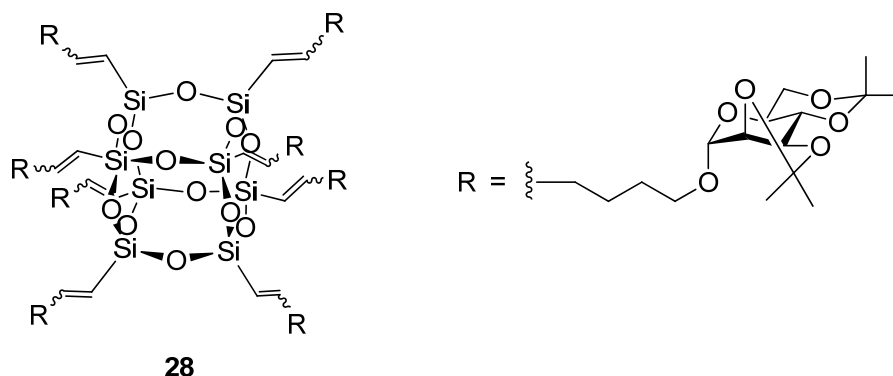
27a

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.48 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.59-1.69 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.59-1.69 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.97-2.00 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.45-3.60 (m, 10H, $2 \times \text{H-3}$, $2 \times \text{H-6}$, $2 \times \text{H-5}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.81 (dd, 2H, $J_{2-3} = 9.7$, $J_{2-1} = 7.8$ Hz, $2 \times \text{H-2}$), 3.89-3.96 (m, 4H, $2 \times \text{H-4}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 4.35 (d, 2H, $J_{1-2} = 7.8$ Hz, $2 \times \text{H-1}$), 4.41 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.45 (d, 2H, $J = 11.7$, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.63 (d, 2H, $J = 10.7$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.71 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.75 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.76 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.94 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.95 (d, 2H, $J = 10.8$ Hz, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 5.33-5.39 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 7.25-7.37 (m, 20H, ArH).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.2 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 29.4 ($22 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 32.45 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 69.0 ($2 \times \text{C-6}$), 70.0 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 73.2 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 73.5 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 2×73.6 (C-4, C-5), 74.6 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 75.4 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 79.7 ($2 \times \text{C-2}$), 82.4 ($2 \times \text{C-3}$), 104.1 ($2 \times \text{C-1}$), 127.7, 127.9, 128.0, 128.8, 129.3, 129.4, 2×129.5 , 130.4 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 139.1, 139.7, 139.8, 139.9.

EM-ESI (m/z): 1249.0 (M+23).

Octakis{6-(2',3':4',6'-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosil)-hexen-1-il}octasilsesquioxano (28)

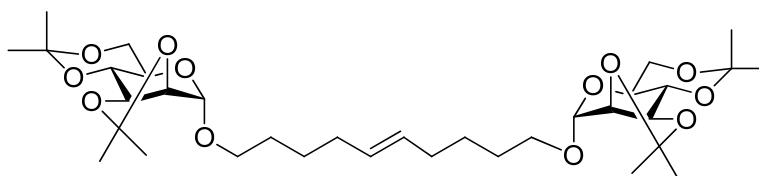


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.52 (m, 80H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.33 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.34-3.41 (m, 8H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.50-3.57 (m, 8H, H-5), 3.62-3.76 (m, 24 H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-4, H-6a), 3.85 (m, 8H, H-6b), 4.07-4.14 (m, 16H, H-3, H-2), 4.97 (s.a, 8H, H-1), 5.43 (s.a., 8H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.38 (s. a, 8H, $\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 24.8 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 28.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.6 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.3 (C-5), 62.1 (C-6), 67.7 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 72.7 (C-4), 74.9 (C-2), 76.1 (C-3), 97.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.7 (C-1), 109.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 130.4 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 145.3 ($\text{SiCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 3281 (M+Na).

Homodímero 28a (isómero *E*)



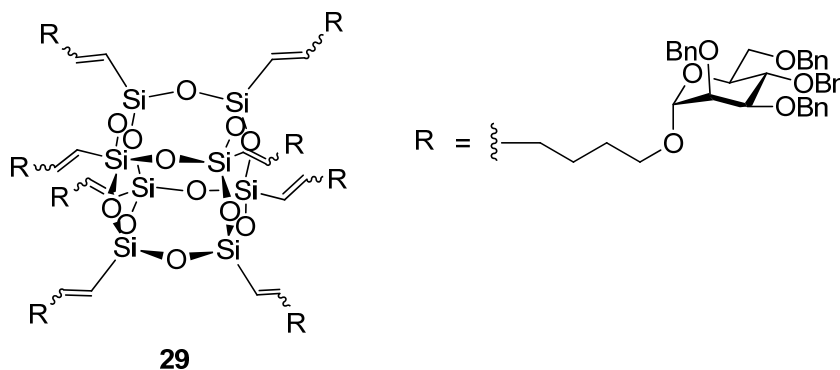
28a

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (s, 6H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s, 6H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37-1.42 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1.50 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.68-1.75 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 2.04-2.10 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.10-3.59 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.55-3.75 (m, 4H, $2 \times \text{H-5}$ y $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3.77-3.84 (m, 2H, $2 \times \text{H-4}$, $2 \times \text{H-6a}$), 3.88 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 5.7$, $J_{6b-6a} = 10.8$ Hz, $2 \times \text{H-6b}$), 4.15-4.20 (m, 2H, $2 \times \text{H-3}$, $2 \times \text{H-2}$), 5.12 (s, 2H, $2 \times \text{H-1}$), 5.47-5.66 (m, 2H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.1 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 24.9 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 26.3 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.8 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.2 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 33.7 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 61.4 ($2 \times \text{C-5}$), 62.3 ($2 \times \text{C-6}$), 67.2 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 73.4 ($2 \times \text{C-4}$), 74.5 ($2 \times \text{C-2}$), 76.3 ($2 \times \text{C-3}$), 97.7 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 99.9 ($2 \times \text{C-1}$), 109.8 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 129.9 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$).

EM-ESI (m/z): 379.7 ($\text{M}+\text{Na}$).

Octakis{6-(2',3',4',6'-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-hexen-1-il}octasilsesquioxano (29)



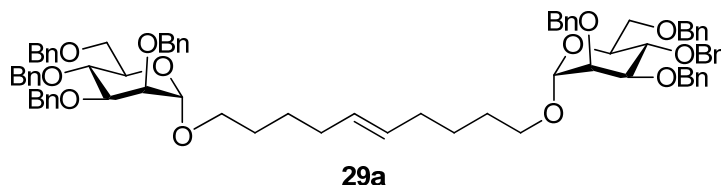
29

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.12-1.37 (m, 16H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 1.42-1.71 (m, 16H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 1.89-2.22 (m, 16H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 3.23-3.42 (m, 8H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 3.57-3.65 (m, 8H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 3.65-3.80 (m, 32H, H-2, H-5, H-6), 3.83-3.93 (m, 8H, H-3), 3.94-4.01 (m, 8H, H-4), 4.40-4.56 (m, 16H, CH₂Ph), 4.57-4.77 (m, 40H, CH₂Ph), 4.80-4.90 (m, 16H, CH₂Ph, H-1), 5.35 (s.a., 8H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 6.53 (s.a., 8H, SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 7.08-7.80 (m, 144H, ArH), 7.87-8.16 (m, 16H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.4 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 29.3 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 36.0 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 67.4 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 69.1 (C-6), 71.6 (C-2), 72.0 (CH₂Ph), 72.4 (CH₂Ph), 73.1 (CH₂Ph), 74.7 (CH₂Ph), 74.8 (C-4), 74.9 (C-5), 80.1 (C-3), 97.7 (C-1), 119.4 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O), 127.4 (ArH), 127.5 (ArH), 127.6 (ArH), 127.7 (ArH), 127.9 (ArH), 128.2 (ArH), 128.3 (ArH), 138.4 (ArH), 152.0 (SiCHCHCH₂CH₂CH₂CH₂O).

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) *m/z*: 5523 (M+Na).

Homodímero 29a (isómero *E*)

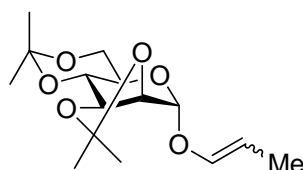


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.40 (m, 4H, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 1.47-1.68 (m, 4H, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 1.88-2.10 (m, 2H, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 2.19-2.40 (m, 2H, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 3.26-3.52 (m, 2H, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 3.58-3.84 (m, 10H, 2 × H-2, 2 × H-3, 2 × H-6, 2 × OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 3.86-4.06 (m, 4H, 2 × H-5, 2 × H-4), 4.50 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, 2 × CH₂Ph), 4.54 (d, 2H, *J* = 11.5, 2 × CH₂Ph), 4.63 (d, 2H, *J* = 10.7 Hz, 4 × CH₂Ph), 4.66 (d, 2H, *J* = 11.5 Hz, 2 × CH₂Ph), 4.71 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, 4 × CH₂Ph), 4.75 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, 2 × CH₂Ph), 4.86 (s, 2H, 2 × H-1) 5.37 (s.a., 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CHCH), 7.08-7.60 (m, 40H, ArH).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.0 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 29.3 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 32.2 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 67.3 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 68.9 ($2 \times \text{C-6}$), 71.6 ($2 \times \text{C-2}$), 72.1 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 72.7 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 73.3 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 74.7 ($2 \times \text{C-3}$), 75.0 ($2 \times \text{C-5}$), 75.2 ($2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 80.3 (C-4), 97.8 (C-1), 127.6, 127.7, 127.9, 128.2, 129.7, 129.8, 2×130.5 , 129.7 ($2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 138.3, 138.4, 139.5.

EM-ESI (m/z): 1217 (M+H), 1239 (M+Na).

3-(2,3:4,6-Di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosil)prop-2-eno (9a)

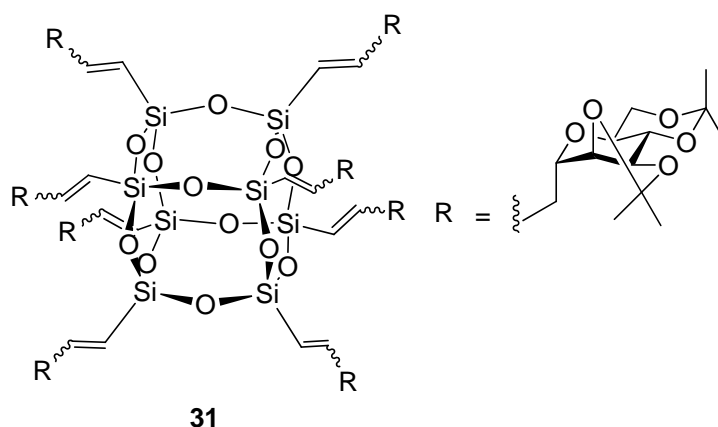


9a

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.55 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.60 (dd, 3H, $J_{3'-2'} = 6.9$, $J_{3'-1'} = 1.7$ Hz, CHCHCH_3), 3.60 (dt, 1H $J_{5-6b} = 5.6$, $J_{5-4} = J_{5-6a} = 10.1$, H-5), 3.67-3.80 (m, 1H, H-4 y H-6a), 3.86 (dd, 1H, $J_{6b-6a} = 10.7$, $J_{6b-5} = 5.6$ Hz, H-6b), 4.14-4.25 (m, 1H, H-3), 4.29 (d, 1H, $J_{2-3} = 5.6$ Hz, H-2), 4.60 (quint, 1H, $J_{2'-3'} = J_{2'-1'} = 6.9$ Hz, OCHCHCH_3), 5.22 (s, 1H, H-1), 6.10 (dd, $J_{1'-2'} = 6.9$, $J_{1'-3'} = 1.7$ Hz, OCHCHCH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (OCHCHCH_3), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 61.8 (C-6), 61.9 (C-5), 72.5 (C-4), 74.8 (C-3), 75.4 (C-2), 97.7 (C-1), 104.4 (OCHCHCH_3), 141.1 (OCHCHCH_3).

Octakis{6-(2',3':4',6'-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosil)-propen-1-il}octasilsesquioxano (31)

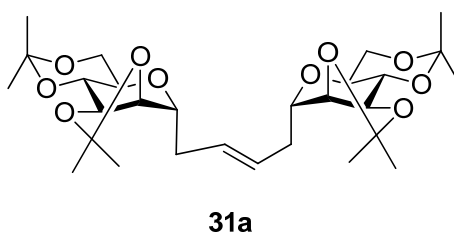


^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.51 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.54 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.47 (s.a, 8H, SiCHCHCH_2), 3.32-3.34 (m, 8H, H-5), 3.66-3.70 (m, 8H, H-6a), 3.81-3.89 (m.a., 24 H, H-6b, H-4, SiCHCHCH_2), 4.05-4.15 (m.a., 16H, H-2, H-3), 4.97 (s.a, 8H, H-1), 5.40-5.57 (m.a., 8H, SiCHCHCH_2), 6.38-6.42 (s.a., 8H, SiCHCHCH_2).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 38.9 (SiCHCHCH_2), 62.9 (C-6), 64.1 (C-5), 72.8 (C-4), 73.0 (C-1), 75.4 (C3), 76.3 (C-2), 99.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 123.0 (SiCHCHCH_2), 148.0 (SiCHCHCH_2).

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 2706 (M+Na).

Homodímero 31a (isómero *E*)



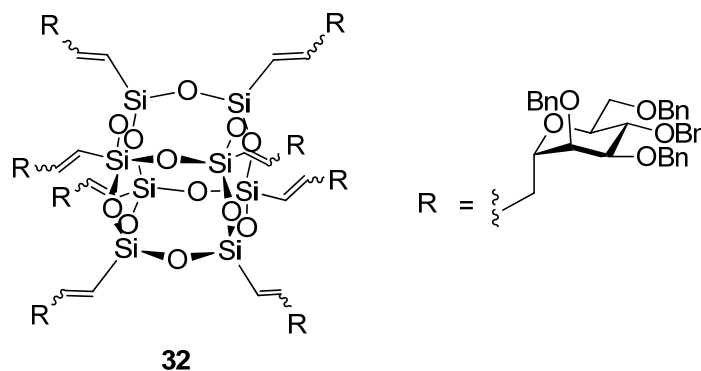
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (s, 3H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.16-2.56 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.33-3.49 (m, 2H, $2 \times \text{H-5}$), 3.72 (t, 2H, $J_{6a-5} = J_{6a-6b} = 10.4$ Hz, $2 \times \text{H-}$

6a), 3.85-3.92 (m, 2H, 2 × H6b, 2 × H-4), 3.77-3.89 (m, 2H, 2 × H-1), 3.97-4.12 (m, 2H, 2 × H-2 y 2 × H-3), 5.06-5.13 (m, 2H, 2 × CH₂CHCH₂), 5.32-5.49 (m, 1H, 2 × CH₂CHCH₂).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 19.6 (2 × C(CH₃)₂), 25.7 (2 × C(CH₃)₂), 27.8 (2 × C(CH₃)₂), 29.1 (2 × C(CH₃)₂), 37.4 (2 × CH₂CHCH), 63.1 (2 × C-6), 63.9 (2 × C-5), 72.7 (2 × C-4), 74.8 (2 × C-1), 75.8 (2 × C-3), 76.5 (2 × C-2), 99.4 (2 × C(CH₃)₂), 109.1 (2 × C(CH₃)₂), 133.6 (2 × CH₂CHCH).

EM-ESI (*m/z*): 573.7 (M+Na).

Octakis{6-(2',3',4',6'-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-propen-1-il}octasilsesquioxano (32)

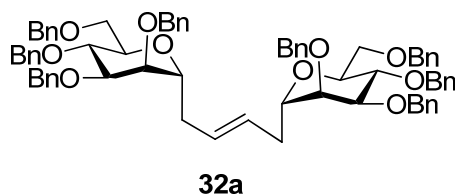


¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.12-2.39 (m, 16 H, SiCHCHCH₂), 3.36-3.49 (m, 8H, H-2), 3.53-3.73 (m, 32H, H-6, H-3, H-5), 3.72-3.82 (m, 8H, H-4), 3.89-4.08 (s.a., 8H, H-1) 4.23-4.69 (m, 64H, CH₂Ph), 5.35 (s.a., 8H, SiCHCHCH₂), 6.30 (s.a., 8H, SiCHCHCH₂), 6.96-7.42 (m, 144H, ArH), 7.77-8.05 (m, 16H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 29.7 (SiCHCHCH₂), 69.0 (C-6), 71.4 (CH₂Ph), 71.6 (C-1), 71.7 (CH₂Ph), 73.2 (C-5), 73.6 (CH₂Ph), 73.9 (CH₂Ph), 74.3 (C-4), 74.6 (C-2), 76.30 (C-3), 122.3 (SiCHCHCH₂), 127.4 (ArH), 127.7 (ArH), 127.9 (ArH), 129.8 (ArH), 138.0 (Ar), 138.4 (Ar), 148.6 (SiCHCHCH₂).

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) *m/z*: 5034 (M+Na).

Homodímero 32a (isómero *E*)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.23-2.38 (m, 2H, 2 × CH₂CHCH), 3.53-3.67 (m, 2H, 2 × H-2), 3.68-3.94 (m, 10H, 2 × H-6, 2 × H-5, 2 × H-4, 2 × H-3), 3.95-4.07 (m, 2H, 2 × H-1), 4.48-4.62 (m, 14H, 2 × CH₂Ph), 4.72 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, CH₂Ph), 5.34-5.75 (m, 4H, 2 × CH₂CHCH), 6.99-7.62 (m, 40H, Ar).

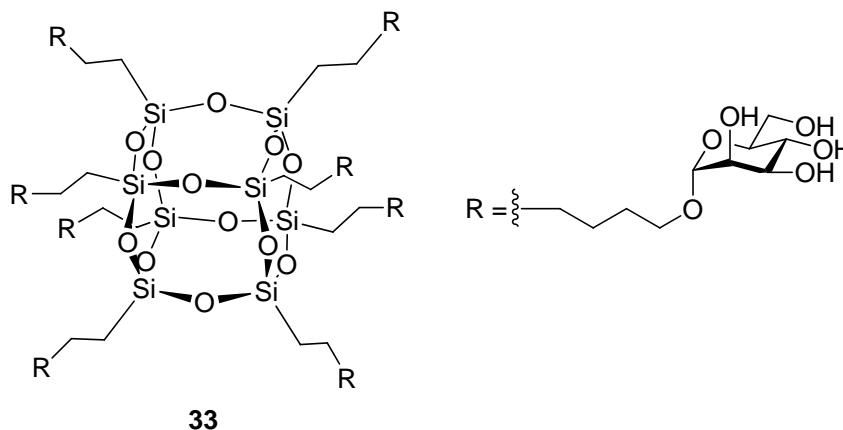
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 33.5 (2 × CH₂CHCH), 69.3 (2 × C-6), 71.9 (4 × CH₂Ph), 72.4 (C-1), 73.4, 73.7 (2 × CH₂Ph), 74.5 (2 × CH₂Ph), 73.8, 74.8, 75.5 (2 × C-2), 76.3, 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (CH₂CHCH), 138.1 (Ar), 138.2 (Ar), 138.3 (Ar).

EM-ESI (*m/z*): 1123.6 (M+Na).

7.2.4. Reducción y desprotección de los glico-POSS cubo-octaméricos obtenidos por reacciones de metátesis cruzada

Sobre una disolución de glico-POSS **27**, **29** ó **32** en AcOEt/MeOH (2:1), se añadió 10% Pd/C (10% en peso de sustrato de partida) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 45 psi. El crudo de reacción se filtró por Celita, el filtro se lavó con AcOEt/MeOH (2:1) y MeOH, el filtrado y los lavados se evaporaron a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía de filtración sobre gel utilizando Sephadex LH-20 como fase estacionaria y MeOH como fase móvil, para dar los glico-POSS **33-35** como aceites incoloros.

Síntesis de octakis{6-(α -D-manopiranosil)-hexan-1-il}octasilsesquioxano (33)



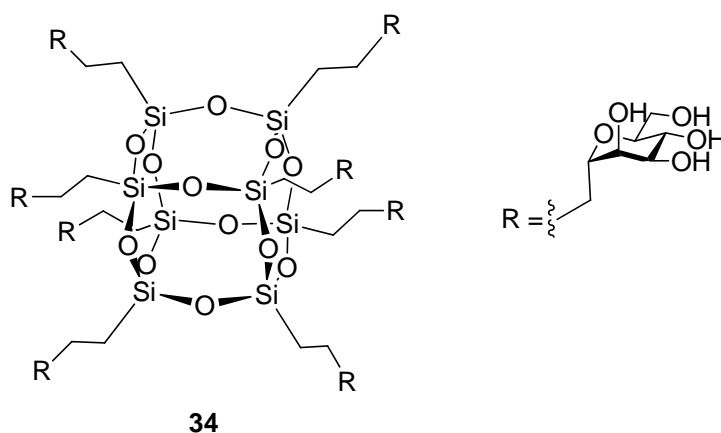
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.65 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.36 (s.a., 32H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.46 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.59 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.38-3.46 (m, 8H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.49-3.56 (m, 8H, H-4), 3.62 (td, $J = 9.6$, $J = 4.3$ Hz, H-5), 3.67-3.77 (m, 24H, H-6a, H-3, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.77-3.86 (m, 16H, H-2, H-6b), 4.74 (s, 1H, H-1).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD) δ : 11.3 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 22.6 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.7 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 29.2 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 32.1 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 61.5 (C-6), 67.2 (C-5, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.8 (C-2), 71.2 (C-3), 73.1 (C-4), 100.1 (C-1).

HMBC (^{29}Si - ^1H) RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : = -66.6.

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 2544 (M+Na).

Síntesis de octakis{6-(α -D-manopiranosil)-propan-1-il}octasilsesquioxano (34)



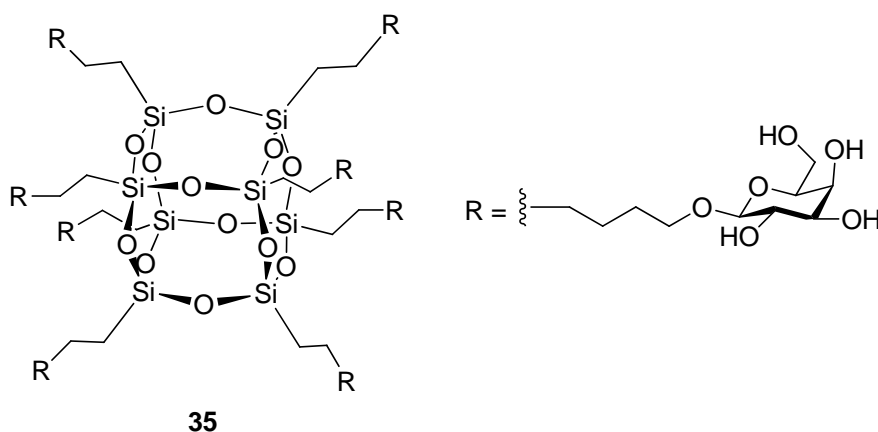
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.41-0.71 (m, 8H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.22-1.37 (m, 32H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.10-3.88 (m, 48H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD) δ : 13.7 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 23.1 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 32.8 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.9 (C-6), 69.7, 73.4, 74.1, 76.0, 80.6.

HMBC (^{29}Si - ^1H) RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : -66.5 .

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 2078 ($\text{M}+\text{Na}$).

Síntesis de octakis{6-(β -D-galactopiranosil)-hexan-1-il}octasilsesquioxano (35)



^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.66 (s.a, 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.27-1.46 (s.a., 32H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.47 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.65 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$),

3.44-3.63 (m, 32H, H-3, H-5, H-2, SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 3.73-3.80 (m, 16H, H-6), 3.86 (s.a., 8H, H-4), 3.88-3.98 (m, 8H, SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 4.24 (d, 8H, $J_{2-1} = 7.4$ Hz, H-1).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD) δ : 11.4 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 22.6 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 25.5 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 29.4 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 32.1 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 61.1 (C-6), 68.9 (C-4), 69.4 (SiCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O), 71.1 (C-2), 73.6 (C-3), 75.1 (C-5), 103.5 (C-1).

HMBC (²⁹Si-¹H) RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : = -66.5.

MALDI-TOF (matriz de ácido hidroxibenzoico) m/z : 2544 (M+Na).

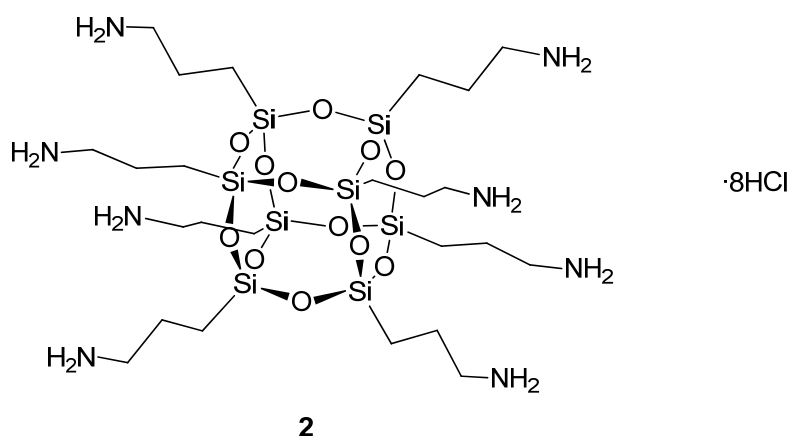
7.2.5. Metodología general para la desprotección de los grupos isopropiliden acetal en los glico-POSS obtenidos por metátesis cruzada

A una disolución de glico-POSS **28** ó **31** en una mezcla THF/H₂O 4:1 (0.2 M) se añadió ácido trifluoroacético (20 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía de filtración sobre gel, utilizando como fase estacionaria Sephadex LH-20 y MeOH como fase móvil para obtener el correspondiente glico-POSS totalmente desprotegido.

7.3. Síntesis de los compuestos del capítulo 4

7.3.1. Síntesis de los derivados de POSS

Síntesis de octakis(aminopropil)octasilsesquioxano (**2**)^{58,83}



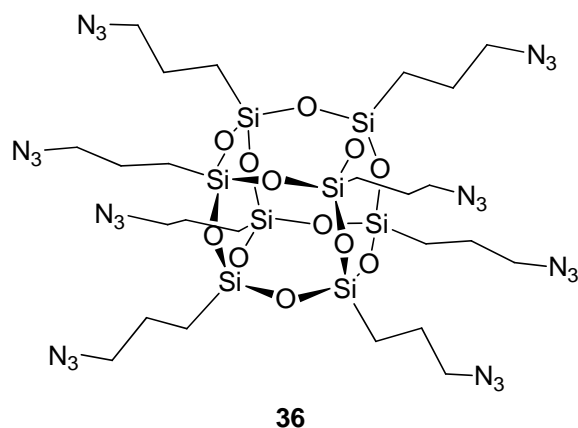
Sobre una disolución de 3-aminopropiltrietoxisilano (75 mL, 0.43 mol) en MeOH (2.5 L) se añadió gota a gota HCl conc. (35%) (132.63 mL, 4.3 mol) con agitación vigorosa. La mezcla se dejó estar a temperatura ambiente durante 3-6 meses. El producto **2**·8HCl precipita como un sólido blanco que se aísla por filtración (5.43 g, 18%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 0.60-0.72 (t, 16H, *J* = 2.3 Hz, SiCH₂), 1.61-1.70 (m, 16H, SiCH₂CH₂), 2.76 (s.a., 16H, SiCH₂CH₂CH₂NH₂), 8.16 (s.a., 16 H, SiCH₂CH₂CH₂NH₂).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 9.00 (SiCH₂), 21.2 (SiCH₂CH₂), 41.7 (SiCH₂CH₂CH₂NH₂).

EM-ESI (*m/z*): 881 (M+H-8HCl).

Síntesis de octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxano (**36**)



Método A:

1) Síntesis de la azida de trifluorometanosulfonilo

A una disolución de azida sódica (1.06 g, 16.32 mmol) en agua (2.6 mL) y tolueno (2.6 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota anhídrido triflico (1.4 mL, 8.16 mmol) bajo una fuerte agitación. Tras agitar 2 h a 0 °C → ta, se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaHCO₃ saturada hasta que cesó el burbujeo de CO₂. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 2.6 mL). La disolución de triflil azida en tolueno así obtenida se usó directamente en la reacción de transferencia de grupo diazo.

2) Reacción de transferencia de grupo diazo

A una disolución acuosa (0.200 mL) de **2**·8HCl (0.200 g, 0.22 mmol), se añadió NaHCO₃ (0.592 g, 7.04 mmol) y CuSO₄·5H₂O (4 mg, 0.34 mmol) a 0 °C se añadió la disolución de azida triflica (7.8 mL), seguida de la adición de isopropanol (11 mL) hasta conseguir una disolución homogénea a temperatura ambiente durante 12 h, se evaporaron los disolventes a sequedad. La reacción se lavó con una disolución acuosa de EDTA, NaCl saturado y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se separaron y se evaporaron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 15:1) para obtener el compuesto **36**, como un aceite viscoso incoloro (0.130 g, 55 %).

Método B:

1) Síntesis de la azida de nonafluorometanosulfonilo

A una disolución de NaN₃ (8.0 g, 123 mmol) en MeOH (220 mL) se añadió fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo (20 mL, 111 mmol). Después de agitar a 20 °C durante 12

h, la mezcla se vertió sobre una mezcla agua-hielo. En los casos en los que se forma una emulsión estable en este punto, la emulsión se puede romper por filtración rápida a través de Na_2SO_4 para dar dos fases bien separadas. La fase incolora aceitosa de nonafluorobutanosulfonyl azida se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se usó sin más purificación para la reacción de transferencia de grupo diazo (22 g, 63%). El reactivo así obtenido se puede mantener a 4 °C durante meses sin descomposición aparente.

2) Reacción de transferencia de grupo diazo

A una disolución de **2**·8HCl (2.0 g, 1.70 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C se añadió en este orden EtOH (90 mL), una disolución de nonafluorobutanosulfonyl azida (13.30 g, 40.9 mmol) en Et_2O (30 mL), una disolución de $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (213 mg, 0.852 mmol) en agua (2 mL), y una disolución de NaHCO_3 (4.58 g, 54.6 mmol) en agua (26 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h y se dejó que alcanzara temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió CH_2Cl_2 (150 mL) y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (4×100 mL) para eliminar la nonafluorobutanosulfonamida. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo final se purificó por cromatografía en columna flash (hexane/EtOAc 15:1) para dar **36** como un aceite viscoso incoloro (1.35 g, 73%).

$R_f = 0.6$ (hexano/EtOAc 5:1).

IR (film, cm^{-1}): 2939, 2875, 2099 (s, N_3), 1304, 1278, 1243, 1188, 1111 (s), 699.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ : 0.67-0.79 (m, 16H, SiCH_2), 1.62-1.77 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 3.27 (t, 16H, $J = 6.9$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ : 9.0 (SiCH_2), 22.5 (SiCH_2CH_2), 53.4 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$).

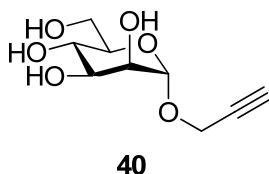
^{29}Si RMN (79.5 MHz, CDCl_3): δ : -67.0.

EM API-ESI (m/z): 1112 ($\text{M}+\text{Na}$).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{N}_{25}\text{O}_{12}\text{Si}_8$ 1106.2381 [$\text{M} + \text{NH}_4^+$], encontrado 1106.2396.

7.3.2. Síntesis de los sustratos de D-manosa y D-galactosa para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino

Síntesis de α -D-manopiranosido de propargilo (**40**)²⁶⁰



A una disolución de D-manosa (1.8 g, 10 mmol) en alcohol propargílico (29 mL, 0.3 M) se añadió TMSCl (12.6 mL, 100 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para dar una mezcla α/β = 5:1 del compuesto **40** como un aceite incoloro (1.11 g, 51 %).

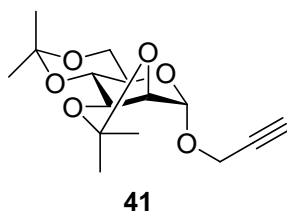
$[\alpha]_D^{20}$ = +114.21 (c = 1.07, CH₃OH)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 2.84 (t, 1H, $J_{3'-1'}$ = 2.4 Hz, OCH₂CCH), 3.47-3.60 (m, 1H, H-5), 3.62 (t, 1H, J_{4-5} = J_{4-3} = 9.3 Hz, H-4), 3.66 (dd, 1H, J_{3-2} = J_{3-4} = 9.3 Hz, H-3), 3.69 (dd, 1H, J_{6a-5} = J_{6a-6b} = 12 Hz, H-6a), 3.79-3.82 (m, 2H, H-2, H-6b), 4.28 (d, 2H, $J_{1'-3'}$ = 2.4 Hz, OCH₂CCH), 4.94 (d, 1H, J_{1-2} = 1.6 Hz, H-1).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ : 53.8 (OCH₂CCH), 61.4 (C-6), 67.1 (C-4), 70.7 (C-2), 71.2 (C-3), 73.7 (C-5), 75.1 (OCH₂CCH), 75.8 (OCH₂CCH), 98.7 (C-1).

EM-ESI (m/z): 241 (M+Na), 219 (M+1), 220 (M+2).

Síntesis de 2,3:4,6-di-O-isopropiliden- α -D-manopiranosido de propargilo (**41**)²⁶¹



²⁶⁰ Rowan, A. S.; Cochrane, N.; Wlassoff, W. A.; Nicely, N. I.; Claiborne, A.; Hamilton, C.J. *Org. Biomol. Chem*, **2009**, 7, 4029.

²⁶¹ Ferrandiz-Huertas, C.; Isac-Garcia, J.; Perez-Balderas, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Synthesis* **2005**, 939.

A una disolución de **40** (1.1g, 5.04 mmol) en acetona (12.5 mL, 0.39M) se añadió 2,2-dimetoxipropano (4.2 mL, 34.3 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.090 g, 0.51 mmol) bajo atmósfera de argon y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con Et₃N y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 20:1) para dar el producto **41** (1.18 g, 79%) como un sólido blanco.

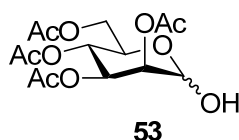
$[\alpha]_D^{20} = +44.4$ ($c = 1.24$, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : anómero α : 1.35 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.52 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.46 (t, 1H, $J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 2.5-2.6 (td, $J_{5-6b} = 5.7$, $J_{5-4} = 10.2$, $J_{5-6a} = 10.2$, H-5), 3.75 (dd, 1H, $J_{4-3} = 7.7$, $J_{4-5} = 10.1$ Hz, H-4), 3.75 (t, 1H, $J_{6a-5} = J_{6a-6b} = 10.2$ Hz, H-6a), 3.80 (dd, 1H, $J_{6b-5} = 5.7$, $J_{6b-6a} = 10.7$ Hz, H-6b), 4.15 (dd, 1H, $J_{3-2} = 5.7$, $J_{3-4} = 7.7$ Hz, H-3), 4.17-4.21 (m, 1H, H-2), 4.23 (d, 2H, $J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 5.23 (s, 1H, H-1).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.7 (C(CH₃)₂), 26.1 (C(CH₃)₂), 28.1 (C(CH₃)₂), 29.0 (C(CH₃)₂), 61.7 (C-5), 61.8 (C-6), 69.5 (OCH₂CCH), 72.7 (C-4), 75.0 (C-3), 75.8 (C-2), 99.3 (C(CH₃)₂), 99.6 (C-1), 109.4 (OCH₂CCH), 109.8 (C(CH₃)₂), 114.7 (OCH₂CCH).

EM-ESI (m/z): 321 (M+Na).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetatil-D-manopiranosido (**50**)²⁶²



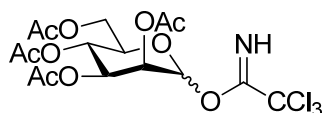
Una disolución de **15** (1g, 2.56 mmol) y bencilamina (0.5 mL, 3.84 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua fría. Las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con HCl diluido, NaHCO₃ saturado y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío.

²⁶² Hennen, W. J.; Sweers, H. M.; Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4939.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/AcOEt (3:2) para dar **50** como mezcla de anómeros (760 mg, 82%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: anómero α: 2.00 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.17 (s, 3 H, OCOCH₃), 4.05-4.32 (m, 3H, H-5, H-6), 4.40-4.70 (s.a., 1 H, OH), 5.20-5.37 (m, 1H, H-2), 5.28 (d, 1H, J₁₋₂ = 1.3 Hz, H-1), 5.42 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 3 Hz, H-4).

Síntesis de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-mannopiranosilo (**51**)²⁶³

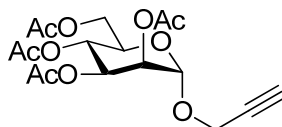


51

A una disolución de **50** (0.5 g, 1.43 mmol) y Cl₃CCN destilado (0.372 mL, 4.30 mmol) en CH₂Cl₂ (11 mL, 0.13 M) se añadió la resina PS-DBU (0.100 g, 1.15 mmol/g), previamente lavada con DMF, MeOH y CH₂Cl₂. La reacción se agitó suavemente durante 2.5 h a temperatura ambiente, se filtró y se eliminó el disolvente a sequedad coevaporando con tolueno, para dar **51** como un aceite amarillo (0.68 g, 97 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: anómero α: 2.00 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3 H, OCOCH₃), 2.19 (s, 3 H, OCOCH₃), 4.12-4.29 (m, 2 H, H-6), 4.32-4.38 (m, 1H, H-5), 5.33-5.42 (m, 1H, H-4), 5.38-5.43 (m, 1H, H-3), 5.45 (dd, J₂₋₃ = 3, J₂₋₁ = 1.8 Hz, H-2), 6.26 (d, 1H, J₁₋₂ = 1.8 Hz, H-1), 8.77 (s, 1H, NH).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosido de 2-propinilo (**52**)²⁶⁴



52

²⁶³ Upreti, M.; Ruhela, D.; Vishwakarma, R. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6577.

²⁶⁴ Wardrop, D. J.; Zhang, W.; Fritz, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 489.

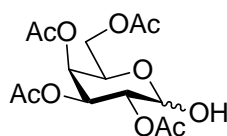
Método A. A una disolución de **15** (0.59 g, 1.51 mmol) y alcohol propargílico (0,10 mL, 1,81 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (0,18 mL, 1,51 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N y se concentró a sequedad. El crudo se disolvió en AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) para dar **52** como un sólido blanco (0.38 g, 65%).

Método B. A una disolución de **51** (0.60 g, 1.21 mmol) y alcohol propargílico (0,10 mL, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (0,10 mL, 0.75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N y se concentró a sequedad. El crudo se disolvió en AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) para dar el producto **52** como un sólido blanco (0.320 g, 68%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 2.15 (s, 3H, OCOCH₃), 2.47 (t, 1H, *J*_{3'-1'} = 2.4 Hz, OCH₂CCH), 4.03-3.99 (m, 1H, H-5), 4.06 (dd, 1H, *J* = 12.3, *J* = 2.3 Hz, H-6a), 4.26-4.45 (m, 3H, H-6b, OCH₂CCH), 5.02 (s, 1H, H-1), 5.25-5.31 (m, 3H, H-2, H-4, H-3).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.6 (OCOCH₃), 2 × 20.7 (OCOCH₃), 21.0 (OCOCH₃), 54.9.1 (OCH₂CCH), 62.3, 66.0, 2 × 68.9, 69.3, 75.6 (OCH₂CCH), 77.9 (OCH₂CCH), 96.2 (C-1), 169.7 (OCOCH₃), 169.8 (OCOCH₃), 169.9 (OCOCH₃), 170.6 (OCOCH₃).

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranososa (**53**)²⁶⁵



53

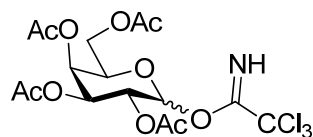
Sobre una disolución de galactosa peracetilada (1g, 2.5 mmol) en THF (6 mL) se añadió acetato de hidrazinio (0.25 g, 2.8 mmol). Se dejó agitando a temperatura

²⁶⁵ Watanabe, K.; Itoh, K.; Araki, Y.; Ishido, Y. *Carbohydr. Res.* **1986**, 154, 165.

ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:2) para dar **53** como un sólido blanco (0.78 g, 90%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : anómero α : 1.96 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.01 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.11 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.69-4.80 (m, 1H), 5.00-5.30 (m, 2H).

Síntesis de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-*O*-acetil-D-manopiranosilo (**54**)²⁶⁶



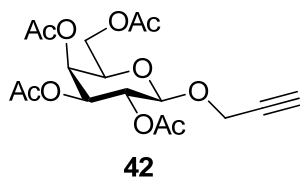
54

A una disolución del compuesto **53** (0,5 g, 1.43 mmol) y Cl_3CCN destilado (0.372 mL, 4.30 mmol) en CH_2Cl_2 (11 mL, 0.13 M) se añadió la resina PS-DBU (0.100 g, 1.15 mmol/g), previamente lavada con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 . Tras agitar suavemente a temperatura ambiente durante 2.5 h, se filtró y se eliminó el disolvente a sequedad coevaporando con tolueno, para dar **54** como un aceite amarillo (0,65 g, 92 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : anómero α : 2.01 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.17 (s, 3 H, OCOCH_3), 4.05-4.20 (m, 2 H, H-6), 4.43 (dt, 1 H, $J_{5-6} = 6.6$, $J_{5-4} = 1$ Hz, H-5), 5.35 (dd, 1 H, $J_{2-3} = 11.0$, $J_{2-1} = 3.4$ Hz, H-2), 5.40 (dd, 1 H, $J_{3-4} = 11.0$, $J_{3-2} = 3.0$ Hz, H-3), 5.55 (dd, 1 H, $J_{4-3} = 3.0$, $J_{4-5} = 1$ Hz, H-4), 6.60 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-1), 8.67 (s, 1 H, NH).

²⁶⁶ Amvam-Zollo, P.-H.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1986**, 150, 199.

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido de 2-propinilo (42**)²⁶⁷**



Método A. A una disolución de D-galactosa peracetilada (0.59 g, 1.51 mmol) y alcohol propargílico (0.10 mL, 1.81 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (0.18 mL, 1.51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N y se concentró a sequedad. El crudo se disolvió en AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) para dar **42** como un aceite incoloro (0.38 g, 65%).

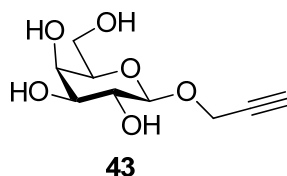
Método B. A una disolución de **54** (0.60 g, 1.21 mmol) y alcohol propargílico (0.10 mL, 1.82 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (0.10 mL, 0.75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N y se concentró a sequedad. El crudo se disolvió en AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro), se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) para dar **42** como un aceite incoloro (0.411 g, 88%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.96 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.46 (t, 1H, $J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 3.92 (td, 1H, $J_{5-4} = 0.9$, $J_{5-6} = 6.6$ Hz, H-5), 4.08-4.19 (m, 2H, H-6), 4.36 (dd, 2H, $J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 4.72 (d, 1H, $J_{1-2} = 8$ Hz, H-1), 5.03 (dd, 1H, $J_{3-2} = 10.4$, $J_{3-4} = 3.4$ Hz, H-3), 5.19 (dd, 1H, $J_{2-3} = 10.4$, $J_{2-1} = 8$ Hz, H-2), 5.38 (dd, 1H, $J_{4-3} = 3.4$, $J_{4-5} = 0.9$ Hz, H-4)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.8 (OCOCH₃), 2x20.9 (OCOCH₃), 21.0 (OCOCH₃), 56.1 (OCH₂CCH), 61.4 (C-6), 67.2 (C-4), 68.7 (C-2), 2x71.08 (C-3, C-5), 75.6 (OCH₂CCH), 78.4 (OCH₂CCH), 98.8 (C-1), 169.8 (OCOCH₃), 170.3 (OCOCH₃), 170.4 (OCOCH₃), 170.6 (OCOCH₃).

²⁶⁷ Mereyala, H. B.; Gurralla, S. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 351.

Síntesis de β -D-galactopiranosido de propargilo (**43**)²⁵⁴



A una disolución de **42** (0.500 g, 1.3 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K_2CO_3 (2 mg, 0.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se neutralizó con resina Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **43** (0.254 g, 90%) como un sólido blanco.

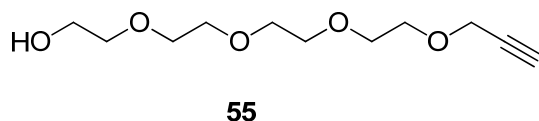
$[\alpha]_D^{20} = -62.8$ (c = 0.92, CH_3OH)

¹H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.85 (t, 1H, $J_{3'-1'} = 2.3$ Hz, OCH_2CCH), 3.48 (dd, 1H, $J_{3-2} = 9.5$, $J_{3-4} = 2.7$ Hz, H-3), 3.48-3.58 (m, 2H, H-5, H-2), 3.66-3.81 (m, 2H, H-6), 3.83 (d, 1H, $J_{4-3} = 2.7$ Hz, H-4), 4.42 (d, 1H, $J_{1-2} = 7.2$ Hz, H-1), 4.43 (d, 2H, $J_{1'-3'} = 2.3$ Hz, OCH_2CCH).

¹³C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : 56.5 (OCH_2CCH), 62.5 (C-6), 70.3 (C-4), 72.3 (C-5), 74.9 (C-3), 76.1 (OCH_2CCH), 76.8 (C-2) 80.15 (OCH_2CCH), 102.7 (C-1).

EM-ESI (m/z): 241 (M+Na).

Síntesis de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-ol (**55**)²⁰⁸



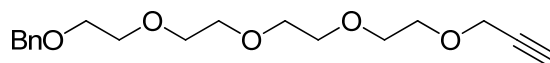
A una disolución de tetraetilén glicol (2g, 5.30 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (60% w/w en aceite mineral) (0.272 g, 1.34 mmol), a 0 °C. Después de agitar durante 15 min., se adicionó bromuro de propargilo (80% en tolueno, 1.68 mL, 11.34 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 4h. Se añadió MeOH (1 mL) y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) para dar **55** como un líquido incoloro (0,738 g, 60%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.40 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 2.75 (br. s, 1 H, -OH), 3.56 (t, 2 H, $J = 4.4$ Hz, OCH₂CH₂OH), 3.65- 3.61 (m, 14 H, (OCH₂CH₂)O), 4.16 (d, 2 H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 58.3 (OCH₂CCH), 61.6 (OCH₂CH₂OH), 69.0 (OCH₂CH₂O), 70.2 (OCH₂CH₂O), 70.3 (OCH₂CH₂O), 2×70.4 ((OCH₂CH₂)₃O), 74.5 (CH₂CCH), 79.6 (CH₂CCH).

Síntesis de 1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxaheptadec-16-ino (**56**)



56

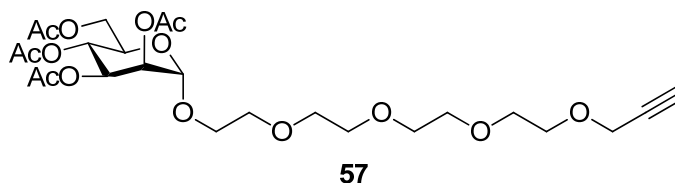
A una disolución de **55** (0.150 g, 0.65 mmol) en THF anhidro (5 mL, 0.13M) se añadió en porciones NaH (60% w/w en aceite mineral) (0.050 g, 1.3 mmol), bajo argon. Tras agitar la mezcla durante 30 min. se adicionó bromuro de bencilo (0.160 mL, 1.3 mmol) a 0 °C y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:5) para dar **56** (0.188 g, 90%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.42 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 3.61- 3.71 (m, 16 H, (OCH₂CH₂)O), 4.17-4.22 (m, 2H, CH₂Ph), 4.57 (s, 2 H, OCH₂CCH), 7.16-7.39 (m, 5H, ArH) .

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 58.5 (OCH₂CCH), 61.6 (OCH₂CH₂OH), 69.2 (OCH₂CH₂O), 70.6 (OCH₂CH₂O), 70.7 (OCH₂CH₂O), 2×70.9 ((OCH₂CH₂)₃O), 74.9 (CH₂CCH), 79.3 (CH₂CCH), 128.6, 129.8, 130.6, 133.0.

ESI-EM (m/z): 323.3 (M+H).

Síntesis de α -D-manopiranosido de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inilo (57**)²⁶⁸**



A una disolución de **15** (1 g, 2.56 mmol) y **55** (0.900 g, 3.8 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.650 mL, 5.12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a esta temperatura y a 45 °C (MW, tubo cerrado) durante 30 min. La mezcla se neutralizó con Et_3N , se lavó con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se rotaron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt 1:3) para dar **57** (0.763 g, 53%) como un aceite incoloro.

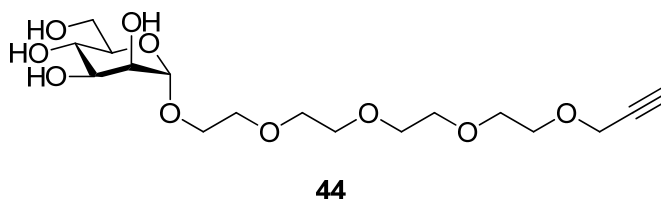
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.13 (s, 3H, OCOCH_3), 2.41 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz, OCH_2CCH) 3.60-3.70 (m, 15H, manosa- OCH_2CH_2 , $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 3.74-3.83 (m, 1H, manosa- OCH_2CH_2), 4.03 (dd, 1H, $J_{5-6b} = 5$, $J_{5-6a} = 2.2$ Hz, H-5), 4.06 (dd, 1H, $J_{6a-6b} = 12.3$, $J_{6a-5} = 2.2$ Hz, H-6a), 4.17 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, OCH_2CCH), 4.27 (dd, $J_{6b-6a} = 12.3$, $J_{6b-5} = 5$ Hz, H-6b) 4.84 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.6$ Hz, H-1), 5.24 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3.3$, $J_{2-1} = 1.6$ Hz, H-2), 5.22-5.33 (m, 1H, H-4), 5.33 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10$, $J_{3-2} = 3.4$ Hz, H-3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.6 ($2 \times \text{OCOCH}_3$), 20.7 (OCOCH_3), 20.8 (OCOCH_3), 58.4 (CH_2CCH), 62.3 (C-6), 66.0 (C-4), 67.3 (manosa- OCH_2CH_2), 68.3 (C-5), 69.00 (C-2, C-3), 69.5 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 69.9 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.3 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.5 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.6 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 74.5 (CH_2CCH), 79.6 (CH_2CCH), 97.6 (C-1), 169.6 (OCOCH_3), 169.8 (OCOCH_3), 169.9 (OCOCH_3), 170.6 (OCOCH_3).

ESI-EM (m/z): 585.5 (M+Na).

²⁶⁸ Polito, L.; Monti, D.; Caneva, E.; Delnevo, E.; Russo, G.; Prosperi, D. *Chem. Commun.* **2008**, 5, 621.

Síntesis de α -D-manopiranosido de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inilo (**44**)



A una disolución de **57** (0.500 g, 0.88 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K_2CO_3 (12 mg, 0.09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **44** (0.310 g, 90%) como un aceite incoloro.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 5:1) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = +36.1$ (c = 1.2, CH_3OH)

¹H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.86 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, OCH_2CCH), 3.52-3.58 (m, 1H, H-5), 3.59-3.73 (m, 18H, H-3, H-4, H-6a, $(OCH_2CH_2)_3O$, manosa- OCH_2CH_2), 3.84 (m, 2H, H-2, H-6b), 3.83-3.87 (m, 1H, manosa- OCH_2CH_2), 4.19 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, OCH_2CCH), 4.80 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.7$ Hz, H-1).

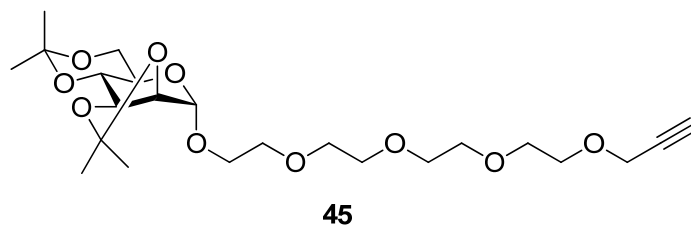
¹³C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : 59.0 (CH_2CCH), 62.9 (C-6), 67.8 (manosa- OCH_2CH_2), 68.6 (C-4), 70.1 (manosa- OCH_2CH_2), 71.3 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 71.4 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 71.5 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 71.6 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 72.5 (C-3, C-2), 74.7 (C-5), 76.0 (CH_2CCH), 80.6 (CH_2CCH), 101.07 (C-1)

EM-ESI (m/z): 417.3 (M+23), 305.3 (M+1)

Análisis calculado para $C_{17}H_{30}O_{10}$ (%): C: 51.77; H: 7.67.

Encontrado (%): C: 51.96; H: 7.85.

Síntesis de 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranosido de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inilo (45)



A una disolución de **44** (0.200 g, 0.5 mmol) en acetona (3 mL) se añadió 2,2-dimetoxipropano (0.43 mL, 3.5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.01 g, 0.05 mmol) bajo argón y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió Et₃N y se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1) para dar **45** (0.215 g, 74%) como un aceite incoloro.

R_f (hexano/AcOEt 1:1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +4.16$ (c = 1.3, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.42 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.54 (s, 3H, C(CH₃)₂), 2.43 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH) 3.60 (dd, 1H, $J_{5-4} = 9.8$, $J_{5-6b} = 5$ Hz, H-5), 3.59-3.64 (m, 1H, manosa-OCH₂CH₂), 3.62-3.71 (m, 14H, (OCH₂CH₂)₃O), 3.71-3.76 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.76-3.83 (m, 1H, manosa-OCH₂CH₂), 3.86 (dd, 1H, $J_{6a-6b} = 10.7$, $J_{6b-5} = 5$ Hz, H-6b), 4.12-4.18 (m, 1H, H-3), 4.20 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz, OCH₂CCH), 4.18-4.23 (m, 1H, H-2), 5.05 (s, 1H, H-1).

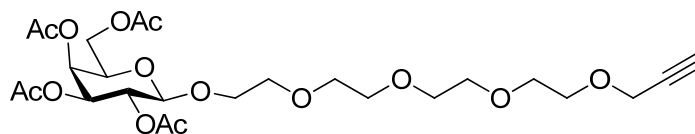
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.7 (C(CH₃)₂), 26.1 (C(CH₃)₂), 28.2 (C(CH₃)₂), 29.1(C(CH₃)₂), 58.4 (CH₂CCH), 61.3 (C-5), 62.0 (C-6), 66.7 (manosa-OCH₂CH₂), 69.10 (OCH₂CH₂OCH₂CCH), 70.1 ((OCH₂CH₂)₃O), 70.4 ((OCH₂CH₂)₃O), 70.6 ((OCH₂CH₂)₃O), 70.7 ((OCH₂CH₂)₃O), 72.7 (C-4), 74.4 (CH₂CCH), 74.8 (C-3), 75.9 (C-2), 79.6 (CH₂CCH), 97.8 (C-1), 99.6 (C(CH₃)₂), 109.3 (C(CH₃)₂).

EM-ESI (m/z): 497.4 (M+23).

Análisis calculado para C₂₃H₃₈O₁₀ (%): C: 58.21; H: 8.07.

Encontrado (%): C: 58.11; H: 7.94.

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-galactopiranosido de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inilo (46)



46

A una disolución de D-galactosa peracetilada (1 g, 2.56 mmol) y **55** (0.900 g, 3.8 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió BF₃·OEt₂ (0.650 mL, 5.12 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min a 0 °C y a 45 °C (MW en tubo cerrado) durante 30 min. Se neutralizó con Et₃N, se lavó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:3) para dar **46** (0.930 g, 65%) como un aceite incoloro.

R_f (hexano/AcOEt 5:1) = 0.55

$[\alpha]_D^{20} = -5.7$ (c = 0.93, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.92 (s, 3H, OCOCH₃), 1.96 (s, 3H, OCOCH₃), 2.00 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, OCOCH₃), 2.40 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH) 3.56-3.65 (m, 14H, (OCH₂CH₂)₃O), 3.65-3.73 (m, 1H, galactosa-OCH₂CH₂), 3.84-3.88 (m, 1H, H-5), 3.91-3.92 (m, 1H, galactosa-OCH₂CH₂), 4.06-4.12 (m, 2H, H-6), 4.14 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, OCH₂CCH), 4.52 (d, 1H, $J_{1-2} = 8$ Hz, H-1), 4.96 (d, 1H, $J_{3-2} = 10.5$, $J_{3-4} = 3.4$ Hz, H-3), 5.14 (dd, 8H, $J_{2-3} = 10.5$, $J_{2-1} = 8$ Hz, H-2), 5.32 (dd, 8H, $J_{4-5} = 3.4$, $J_{4-5} = 5.0$ Hz, H-4).

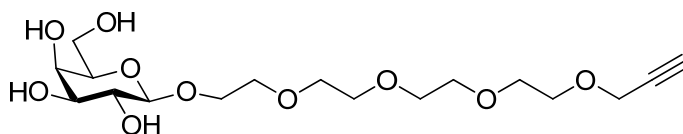
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.4 (OCOCH₃), 20.5 (2 × OCOCH₃), 20.6 (OCOCH₃), 58.2 (CH₂CCH), 61.4 (C-6), 66.9 (C-4), 69.6 (C-2), 69.9 (galactosa-OCH₂CH₂), 70.2 ((OCH₂CH₂)₃O), 70.4 (3x(OCH₂CH₂)₃O), 70.5 ((OCH₂CH₂)₃O) 70.7 (C-3, C-5), 74.4 (CH₂CCH), 79.5 (CH₂CCH), 101.2 (C-1), 169.3 (OCOCH₃), 169.9 (OCOCH₃), 170.1 (OCOCH₃), 170.2 (OCOCH₃) .

ESI-EM (m/z): 588.5 (M+Na), 565.5 (M+H).

Análisis calculado para C₂₅H₃₈O₁₄ (%): C: 53.38; H: 6.81.

Encontrado (%): C: 53.52; H: 7.01.

Síntesis de β -D-galactopiranosido de 3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-inilo (47)



47

A una disolución de **46** (0.500 g, 0.88 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K_2CO_3 (12 mg, 0.09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente 2 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **47** (0.300 g, 90%) como un aceite incoloro.

R_f (CH_2Cl_2 /MeOH 5:1) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = -4.71$ (c = 1.5, CH_3OH)

¹H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.85 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, OCH_2CCH) 3.46 (dd, 1H, $J_{3-2} = 9.6$, $J_{3-4} = 2.8$ Hz, H-3), 3.45-3.57 (m, 2H, H-5, H-2), 3.59-3.69 (m, 12H, $(OCH_2CH_2)_3O$), 3.69-3.79 (m, 5H, galactosa- OCH_2CH_2 , H-6, galactosa- OCH_2CH_2), 3.82 (d, 1H, $J_{4-3} = 2.8$ Hz, H-4), 3.97-4.07 (m, 1H, galactosa- OCH_2CH_2), 4.19 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, OCH_2CCH), 4.26 (d, 1H, $J_{1-2} = 7.3$ Hz, H-1).

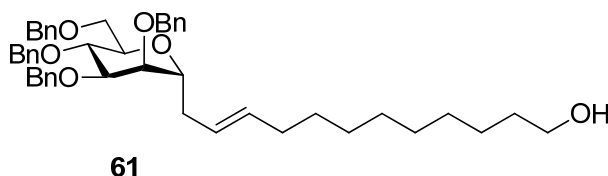
¹³C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ : 59.0 (CH_2CCH), 62.5 (C-6), 69.6 (galactosa- OCH_2CH_2), 70.1 (galactosa- OCH_2CH_2), 70.3 (C-4), 70.3 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 71.5 ($(OCH_2CH_2)_3O$), 72.5 (C-5), 74.9 (C-3), 75.9 (CH_2CCH), 76.7 (C-2), 80.6 (CH_2CCH), 105.08 (C-1)

EM-ESI (m/z): 417.1 (M+Na).

Análisis calculado para $C_{17}H_{30}O_{10}$ (%): C: 51.77; H: 7.67.

Encontrado (%): C: 51.91; H: 7.42.

Síntesis de 2,3,4,6-O-bencil- α -D-manopiranosido de 1-dodec-2-en-12-ol (58)



61

A una disolución de **13** (0.21 g, 0.38 mmoles) y undec-10-en-ol (0.38 mL, 1.9 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió el catalizador de Grubbs II (13 mg, 0.015 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h (en cámara seca). A continuación se adicionó di(etilen glicol)vinil éter (0.232 mL, 1.7mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el disolvente a sequedad y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) para dar **58** como un aceite incoloro (0.17 g, 67%).

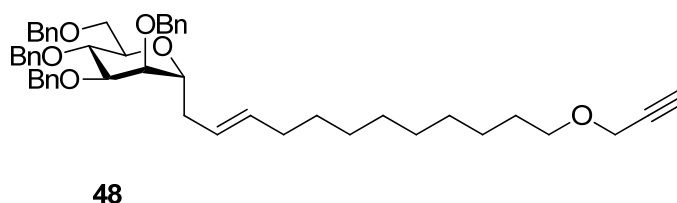
R_f (hexano/EtOAc 3:1) = 0.15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.15-1.32 (m, 10H, H-7'-H-11'), 1.40-1.62 (m, 4H, H-5'-H6'), 1.74-2.02 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂) 2.26-2.54 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, H-12'), 3.60-3.75 (m, 3H, H-6a, H-2, H-4), 3.78-3.89 (m, 1H, H-6b), 3.87-4.04 (m, 3H, H-1, H-3 y H-5), 4.48-4.56 (m, 6H, CH₂Ph), 4.56 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1H, J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 5.17-5.34 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 5.36-5.53 (m, 1H, OCH₂CHCHCH₂), 7.25-7.61 (m, 20H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.2, 29.4, 29.6, 29.8, 29.9, 31.4 (OCH₂CHCHCH₂), 32.9 (OCH₂CHCHCH₂), 51.2 (OCH₂CCH), 63.2 (C-12'), 67.4 (C-6), 71.9 (C-1), 72.5 (C-3), 73.5 (CH₂Ph), 73.7 (CH₂Ph), 74.2 (CH₂Ph), 74.9 (C-5), 77.5 (C-4 y C-2), 126.1 (OCH₂CHCHCH₂), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 2 × 128.2 (Ar), 128.4 (Ar), 127.6 (Ar), 2 × 127.8 (Ar), 134.6 (OCH₂CHCHCH₂), 138.2 (Ar), 138.6(Ar), 139.1 (Ar), 139.3 (Ar).

HR-MS (ESI): 729.4233 (M+Na).

Síntesis de 2,3,4,6-*O*-bencil- α -D-manopiranosido de 1-dodec-2-en-12-(prop-2'-ino-1'-oxi) (**48**)



A una disolución de **58** (82 mg, 0.118 mmol) y NaH al 60% (0.006 mmol, 0.237 mg) en THF (2 mL) se añadió bromuro de propargilo (21 μ L, 0.237 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada

de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 7:1) para dar **48** como un aceite incoloro (72 mg, 82%).

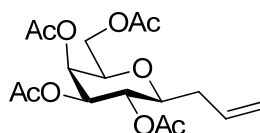
R_f (hexano/EtOAc 7:1) = 0.39

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.11-1.46 (m, 10H, H-7'-H-11'), 1.50-1.75 (m, 4H, H-5'-H6'), 1.83-2.12 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂) 2.21-2.53 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 2.40 (t, 2H, J = 2.3 Hz, OCH₂CCH), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, H-12'), 3.67 (dd, 1H, J_{6a-6b} = 10.6, J_{6a-5} = 4.5 Hz, H-6a), 3.70-3.76 (m, 2H, H-2 y H-4), 3.78-3.89 (m, 2H, H-6b), 3.91-4.10 (m, 3H, H-1, H-3 y H-5), 4.13 (d, 2H, J = 2.3 Hz, OCH₂CCH) 4.48 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH₂Ph), 4.50 (d, 1H, J = 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.52 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH₂Ph), 4.54 (d, 2H, J = 11.0 Hz, CH₂Ph), 4.56 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.58 (d, 1H, J = 12.2 Hz, CH₂Ph), 4.69 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂Ph), 5.22-5.37 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 5.39-5.54 (m, 1H, OCH₂CHCHCH₂), 7.13-7.61 (m, 20H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.5, 29.4, 29.6, 29.7, 29.9, 31.6 (OCH₂CHCHCH₂), 33.1 (OCH₂CHCHCH₂), 58.5 (OCH₂CCH), 67.7 (C6), 70.9 (C-12'), 71.5 (C-1), 72.9 (C-3), 73.4 (CH₂Ph), 73.6 (CH₂Ph), 74.4 (CH₂Ph), 74.7 (CH₂Ph), 74.5 (CH₂CCH) 74.9 (C-5), 77.1 (C-4 y C-2), 80.5 (CH₂CCH), 126.7 (OCH₂CHCHCH₂), 2 × 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 2 × 127.7 (Ar), 134.0 (OCH₂CHCHCH₂), 138.8 (Ar), 138.9 (Ar), 139.0 (Ar), 139.1 (Ar).

HR-MS (ESI): 745.7539 (M+H).

Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-manopiranosil)prop-1-eno (**59**)²⁶⁹



59

A una disolución de D-galactosa peracetilada (1 g, 2.6 mmol) y aliltrimetilsilano (0.610 mL, 3.95 mmol) en acetonitrilo (16.5 mL), se añadió BF₃·OEt₂ (0.660 mL, 5.2 mmol) y TMSOTf (0.10 mL, 0.52 mmol), gota a gota, bajo atmósfera de argón y a 0 °C.

²⁶⁹ Uchiyama, T.; Vassilev, V. P.; Kajimoto, T.; Wong, W.; Huang, H.; Lin, C.-C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395.

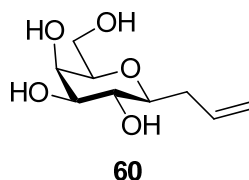
La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 24 h. Se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) para dar una mezcla α/β =1:18 de **59** (0.735 g, 76%) como un aceite amarillo, separables por cromatografía en columna.

$[\alpha]_D^{20} = +95.9$ (c = 1, CHCl₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.03 (s, 3H, OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.20-2.34 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 2.38-2.55 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 4.02-4.14 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.20 (dd, 1H, *J* = 12.5, *J* = 9, H-6b), 4.25-4.30 (m, 1H, H-1), 5.06-5.17 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 5.24 (m, 2H, H-2, H-3), 5.39-5.44 (m, 1H, H-4), 5.66-5.84 (m, 2H, CH₂CHCH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20.6 (OCOCH₃), 20.7 (2 \times OCOCH₃), 21.8 (OCOCH₃), 30.9 (CH₂CHCH₂), 61.5 (C-6), 67.6 (C-4), 68.0 (C-2), 68.3 (C-3), 70.8 (C5), 71.5 (C-1), 117.8 (CH₂CHCH₂), 133.5 (CH₂CHCH₂), 169.8 (OCOCH₃), 169.9 (OCOCH₃), 170.1 (OCOCH₃), 170.5 (OCOCH₃).

Síntesis de 3-(β -D-galactopiranosil)prop-1-eno (**60**)²⁷⁰



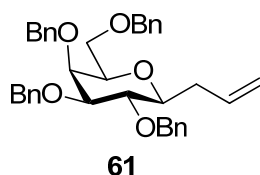
A una disolución de **59** (0.400 g, 1.10 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió K₂CO₃ (2 mg, 0.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **60** (0.157 g, 70%) como un aceite amarillo.

²⁷⁰ Tam, R. Y.; Ferreira, S. S.; Czechura, P.; Chaytor, J. L.; Ben, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17494.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 2.30-2.53 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 3.60-3.80 (m, 4H, H-5, H-6, H-3), 3.89 (dd, 1H, J_{2-3} = 8.6, J_{2-1} = 5.1, H-2), 3.93-3.96 (m, 1H, H-4), 4.00 (dd, 1H, $J_{1-1'}$ = 10.0, J_{1-2} = 5.1, H-1), 4.97-5.20 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 5.76-5.96 (m, 2H, CH₂CHCH₂).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ : 31.1 (CH₂CHCH₂), 61.9 (C-6), 70.0 (C-4), 70.1 (C-2), 71.9 (C-5), 74.1 (C3), 75.6 (C-1), 116.8 (CH₂CHCH₂), 136.7 (CH₂CHCH₂).

Síntesis de 3-(2,3,4,6-*O*-bencil- β -D-galactopiranosido)prop-1-eno (**61**)²⁷¹



A una disolución de **60** (0.300 g, 1.46 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadió en porciones NaH (0.290 g, 11.6 mmol), bajo argón a 0 °C. Tras agitar la mezcla durante 30 min a 0 °C, se adicionó bromuro de bencilo (1.38 mL, 11.6 mmol) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1) para dar **61** (0.71 g, 86%) como un aceite incoloro.

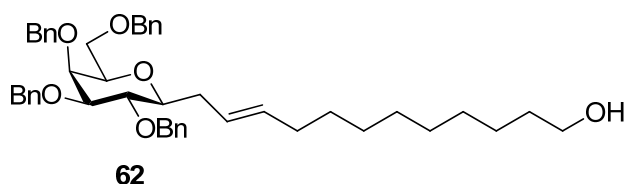
$[\alpha]_D^{20}$ = +44.3 (c = 0.96, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.97-2.59 (m, 2H, OCH₂CHCH₂), 3.34-4.12 (m, 2H, H-6, H-5), 4.25-4.72 (m, 2H, H-1, H-4), 5.00-5.33 (m, 4H, H-2, H-3, OCH₂CHCH₂), 5.40-6.00 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 6.75-7.73 (m, 20H, Ar).

EM-ESI (m/z): 565.3 (M+Na).

²⁷¹ McDevitt, J. P.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818.

Síntesis de 2,3,4,6-*O*-bencil-β-D-galactopiránosido de 1-dodec-2-en-12-ol (**62**)



A una disolución de **61** (210 mg, 0.38 mmoles) y undec-10-en-ol (0.38 mL, 1.9 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió el catalizador de Grubbs II (13 mg, 0.015 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 h (en cámara seca). A continuación se adicionó di(etilen glicol)vinil éter (0.232 mL, 1.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el disolvente a sequedad y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) para dar **62** como un aceite incoloro (0.16 g, 62%).

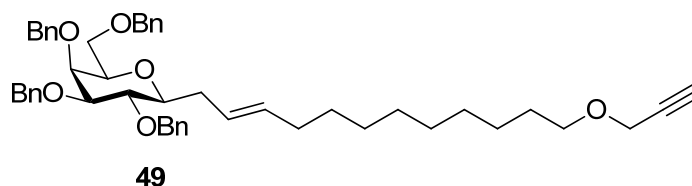
R_f (Hex/EtOAc 3:1) = 0.15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (s.a., 10H, H-7'-H-11'), 1.42 (s.a., 4H, H-5'-H6'), 1.74-2.05 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂) 2.01-2.15 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, H-12'), 3.42-4.09 (m, 7H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.39-4.77 (m, 8H, CH₂Ph), 4.58-4.73 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂, OCH₂CHCHCH₂), 7.14-7.62 (m, 20H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.5, 28.7, 29.3, 29.6, 29.7, 32.0 (OCH₂CHCHCH₂), 32.9 (OCH₂CHCHCH₂), 64.7 (C-12'), 67.2 (C-6), 71.9 (CH₂Ph), 72.3 (CH₂Ph), 73.5, 73.4, 73.8 (CH₂Ph, C-1), 73.8, 74.2, 75.8, 124.3 (OCH₂CHCHCH₂), 127.0 (Ar), 127.2 (Ar), 127.5 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 129.7 (Ar), 133.2 (OCH₂CHCHCH₂), 138.7 (Ar), 138.8 (Ar).

HR-MS (ESI): 729.3968 (M+Na).

Síntesis de 2,3,4,6-*O*-bencil-β-D-galactopiránosido de 1-dodec-2-en-12-(prop-2'-ino-1'-oxi) (49)



A una disolución de **62** (90 mg, 0.118 mmol) y NaH al 60% (0.006 mg, 0.237 mg) en THF (2 mL) se añadió bromuro de propargilo (21 μL, 0.237 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7:1) para dar **49** como un aceite incoloro (0.1 g, 82%).

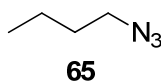
R_f (Hex/EtOAc 7:1) = 0.39

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (s.a., 10H, H-7'-H-11'), 1.58 (s.a., 4H, H-5'-H6'), 1.86-2.10 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂) 2.17-2.37 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂), 2.41 (t, 2H, J = 2.0 Hz, OCH₂CCH), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, H-12''), 3.57-4.05 (m, 7H, H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.12 (s.a., 2H, OCH₂CCH) 4.37-4.86 (m, 64H, CH₂Ph), 4.37-4.86 (m, 2H, OCH₂CHCHCH₂, OCH₂CHCHCH₂), 6.93-7.80 (m, 20H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.0, 28.8, 29.2, 29.4, 29.6, 32.5 (OCH₂CHCHCH₂), 32.7 (OCH₂CHCHCH₂), 57.9 (OCH₂CCH), 69.4 (C6), 70.2 (C-12'), 71.4 (CH₂Ph), 72.1 (CH₂Ph), 73.0, 73.3, 73.9 (CH₂Ph, C-1), 73.6, 74.2 (CH₂CCH), 74.8, 77.8, 80.1 (CH₂CCH), 124.3 (OCH₂CHCHCH₂), 126.6 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 129.7 (Ar), 134.0 (OCH₂CHCHCH₂), 138.3 (Ar), 138.4 (Ar).

HR-MS (ESI): 745.7857 (M+Na).

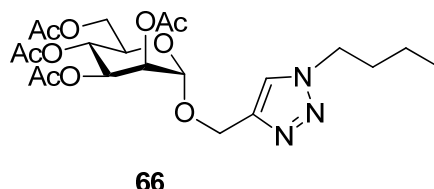
Síntesis de 1-butilazida (66)²¹²



Una disolución de bromuro de *n*-butilo (1g, 7.5 mmol) y NaN₃ (950 mg, 14.60 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 120 °C durante 15 horas. Tras verter la mezcla sobre agua, se extrajo con tolueno (3×, concentración final estimada = 0.040 M, suponiendo reacción cuantitativa), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se conservó en frío sin purificar para utilizar directamente en la siguiente reacción.

IR (film, cm⁻¹): 2098 (s, N₃).

Síntesis de 4-[(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil)oximetil]-1-butil-1-*H*-1,2,3-triazol (66)



A una disolución de butilazida **65** (3 mL de disolución ~0.04 M en CH₂Cl₂, ~0.12 mmol) y 52 (0.05 g, 0.13 mmol) se añadió una disolución de CuSO₄·5H₂O (25 mg, 0.01 mmol) y ascorbato sódico (25 mg, 0.13 mmol) en agua (3 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de EDTA (1 mL), la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:6) para dar **66** (47 mg, 75%) como un aceite incoloro.

R_f (AcOEt/Hex 6:1) = 0.18

$[\alpha]_D^{20}$ = +42.4 (c = 1.1, CHCl₃)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (t, 2H, $J_{7'-6'}$ = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.37 (dq, 2H, $J_{6'-5'}$ = 14.8, $J_{6'-7'}$ = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.85-1.94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.97 (s, 3H, OCOCH₃), 2.02 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, OCOCH₃), 2.14 (s, 3H, OCOCH₃), 4.03-4.07 (m, 1H, H-5), 4.10 (dd, 1H, J_{6a-6b} = 12.1, J_{6a-5} = 2.4 Hz, H-6a), 4.29 (dd, 1H, J_{6b-6a} = 12.1, J_{6b-5} = 5.0 Hz, H-6b), 4.36 (t, 2H, $J_{4'-5'}$ = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.66 (d, 1H, $J_{1a'-1b'}$ = 12.3 Hz, OCH₂CCH), 4.84 (d, 1H, $J_{1b'-1a'}$ =

12.3 Hz, OCH_2CCH), 4.94 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.6$ Hz, H-1), 5.23 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3.1$, $J_{2-1} = 1.6$ Hz, H-2), 5.25-5.34 (m, 1H, H-4), 5.32 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9.4$, $J_{3-2} = 3.1$ Hz, H-3), 7.56 (s, 1H, CH en 1,2,3-triazol).

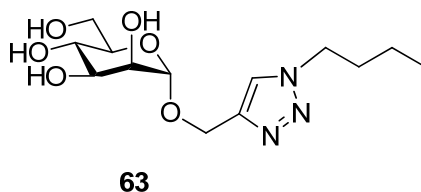
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.6 (OCOCH_3), 2×20.7 (OCOCH_3), 20.8 (OCOCH_3), 32.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 50.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.1 (C-6), 62.3 (OCH_2CCH), 66.0 (C-4), 68.6 (C-5), 69.0 (C-3), 69.4 (C-2), 96.8 (C-1), 122.6 (CH en 1,2,3-triazol), 143.4 (C en 1,2,3-triazol), 169.7 (OCOCH_3), 169.9 (OCOCH_3), 170.0 (OCOCH_3), 170.7 (OCOCH_3).

ESI-EM (m/z): 486 (M+H), 508.3 (M+Na).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (%): C: 51.95; H: 6.44; N: 8.66.

Encontrado (%): C: 52.15; H: 6.30; N: 8.47.

Síntesis de 4-[(α -D-manopiranosil)oximetil]-1-butil-1-*H*-1,2,3-triazol (**63**)



A una disolución de **66** (0.05 g, 0.1 mmol) en MeOH (1mL, 0.10 M) se añadió K_2CO_3 (1 mg, 7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **63** (28 mg, 91%) como un aceite incoloro.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1) = 0.33

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.53$ (c = 1.32, CH_3OH).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.97 (t, 2H, $J_{7'-6'} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (dt, 2H, $J_{6'-5'} = 14.9$, $J_{6'-7'} = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.85-1.94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.53-3.57 (m, 1H, H-5), 3.61 (t, 1H, $J_{4-5} = J_{4-3} = 9.6$ Hz, H-4), 3.67 (dd, 1H, $J_{3-4} = 9.6$, $J_{3-2} = 3.5$ Hz, H-3), 3.71 (dd, 1H, $J_{6a-6b} = 11.7$, $J_{6a-5} = 5.7$ Hz, H-6a), 3.78 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3.5$, $J_{2-1} = 1.7$ Hz, H-2), 3.85 (dd, 1H, $J_{6b-6a} = 11.7$, $J_{6b-5} = 2.0$ Hz, H-6b), 4.41 (t, 2H, $J_{4'-5'} = 14.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.64 (d, 1H, $J_{1a'-1b'} = 12.3$ Hz, OCH_2CCH), 4.80 (d,

^1H , $J_{1b'-1a'} = 12.3$ Hz, OCH_2CCH), 4.84 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.7$ Hz, H-1), 8.01 (s, 1H, CH en 1,2,3-triazol).

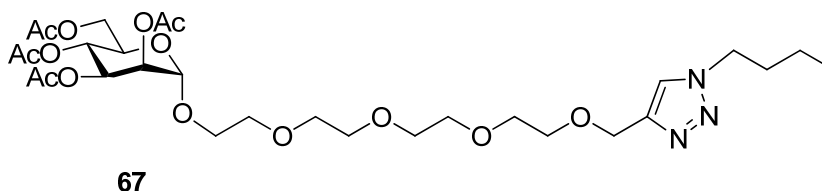
^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.7 (OCH_2CCH), 63.0 (C-6), 68.6 (C-4), 72.0 (C-2), 77.5 (C-3), 75.0 (C-5), 100.7 (C-1), 125.3 (CH en 1,2,3-triazol), 145.2 (C en 1,2,3-triazol).

ESI-EM (m/z): 318.1 (M+H).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ (%): C: 49.20; H: 7.31; N: 13.29.

Encontrado (%): C: 49.00; H: 7.12; N: 13.01.

Síntesis de 1-(1-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranos (67)



A una disolución de 1-butilazida **65** (3 mL de disolución ~ 0.04 M en CH_2Cl_2 , ~ 0.12 mmol) y **57** (0.1 g, 0.18 mmol) se añadió una disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0.02 mmol) y ascorbato sódico (35 mg, 0.18 mmol) en agua (3 mL). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el crudo de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:2) para dar **67** (91 mg, 77%) como un aceite incoloro.

R_f (hexano/AcOEt 1:2) = 0.24

$[\alpha]_D^{20} = +18.4$ (c = 1.3, CHCl_3)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, 2H, $J_{7'-6'} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (dq, 2H, $J_{6'-5'} = 14.8$, $J_{6'-7'} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.87 (dt, 2H, $J_{5'-6'} = 14.8$, $J_{5'-4'} = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.98 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3), 2.09 (s, 3H, OCOCH_3), 2.14 (s, 3H, OCOCH_3), 3.57-3.73 (m, 15H, manosa- OCH_2CH_2 , (OCH_2CH_2) $_3\text{O}$), 3.74-3.84 (m, 1H, manosa- OCH_2CH_2), 4.02-4.06 (m, 1H, H-5), 4.07 (dd, 1H, $J_{6a-6b} = 13.2$, $J_{6a-5} = 3.5$ Hz, H-6a), 4.28 (dd, 1H, $J_{6b-6a} = 13.2$, $J_{6b-5} = 5.2$ Hz, H-6b), 4.34 (t, 2H, $J_{4'-5'} = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.67 (s, 2H, OCH_2CCH), 4.85 (d, 1H,

$J_{1-2} = 1.6$ Hz, H-1), 5.25 (dd, 1H, $J_{2-3} = 3.4$, $J_{2-1} = 1.6$ Hz, H-2), 5.27 (dd, 1H, $J_{4-3} = 10.7$, $J_{4-5} = 3.5$ Hz, H-4), 5.33 (dd, 1H, $J_{3-4} = 10.7$, $J_{3-2} = 3.4$ Hz, H-3), 7.26 (s, 1H, CH en 1,2,3-triazol).

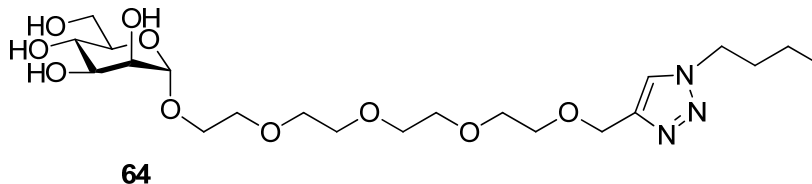
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.7 (OCOCH_3), 20.7 (OCOCH_3), 20.9 (OCOCH_3), 32.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 50.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62.2 (C-6), 64.7 (OCH_2CCH), 66.1 (C-4), 67.3 (manosa- OCH_2CH_2), 68.4 (C-5), 69.0 (C-3), 69.5 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 69.6 (C-2), 69.9 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.5 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.6 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 97.6 (C-1), 123.0 (CH en 1,2,3-triazol), 144.5 (C en 1,2,3-triazol), 169.7 (OCOCH_3), 169.8 (OCOCH_3), 169.9 (OCOCH_3), 170.6 (OCOCH_3).

ESI-EM (m/z): 685.3 (M+Na), 662.3 (M+H).

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{14}$ (%): C: 52.64; H: 7.16; N: 6.35.

Encontrado (%): C: 52.32; H: 7.49; N: 6.72.

Síntesis de 1-(1-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)- α -D-manopiranos (64)



A una disolución de **67** (0.05 g, 0.07 mmol) en MeOH (1 mL, 0.07 M) se añadió K_2CO_3 (1 mg, 7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se neutralizó con Amberlita IR-120H⁺ previamente lavada (MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2), se filtró y se evaporó a sequedad para dar **64** (34 mg, 90%) como un aceite incoloro.

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1) = 0.24

$[\alpha]_D^{20} = +56.13$ (c = 0.66, CH_3OH)

^1H RMN (400 MHz, CH_3OH) δ : 0.96 (t, 2H, $J_{7-6} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.83-1.94 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.53-3.61 (m, 2H, H-4 y H-5), 3.73-3.69 (m, 15H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$, H-6a), 3.73-3.69 (m, 2H, manosa- OCH_2CH_2 , H-3), 3.79-3.82 (m, 2H, H-2, manosa- OCH_2CH_2), 3.83-3.86 (m, 1H, H-6b),

4.41 (t, 2H, $J_{4'-5'} = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.63 (s, 2H, OCH_2CCH), 4.79 (d, 1H, $J_{1-2} = 1.7$ Hz, H-1), 7.98 (s, 1H, CH en 1,2,3-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, CH_3OH) δ : 13.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 51.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62.2 (manosa- OCH_2CH_2 , C-6), 63.0 (OCH_2CCH), 67.8 (C-4), 68.6 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.7 (C-2), 71.4 (C-3), 71.4 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 3×71.6 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 72.1 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 73.6 (C-5), 101.7 (C-1), 125.3 (CH en 1,2,3-triazol), 145.9 (C en 1,2,3-triazol).

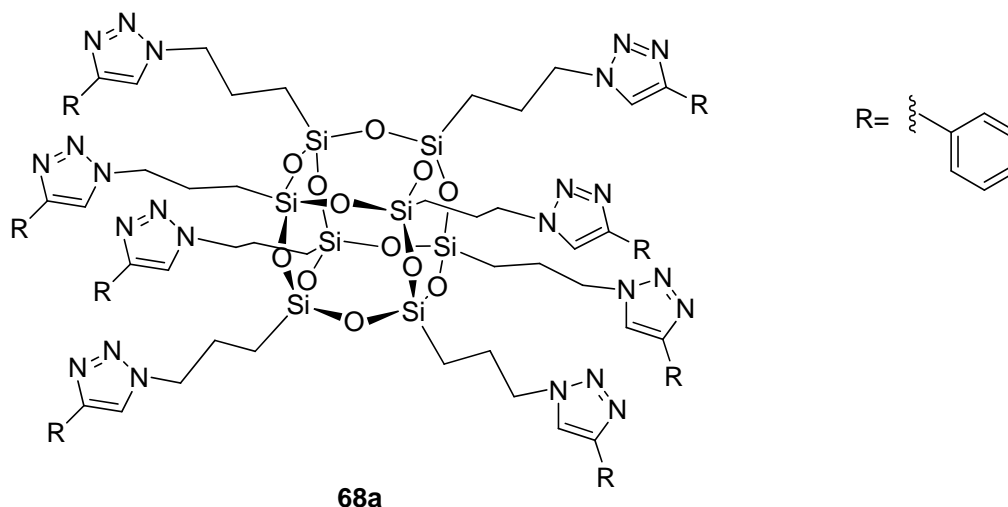
ESI-EM (m/z): 494.2 (M+H), 517.3 (M+Na).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (%): C: 51.10; H: 7.96; N: 8.51.

Encontrado (%): C: 51.42; H: 8.13; N: 8.73.

7.3.3. Síntesis de derivados de POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino

Octakis[3-(4'-fenil-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)propil]octasilsesquioxano (68a)



Método A. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y fenilacetileno (20 μL , 0.182 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argón, se añadió $(\text{EtO})_3\text{P}\cdot\text{CuI}$ (3 mg, 0.008 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (66 μL , 0.378 mmol). Después de agitar durante 70 h a t.a., se eliminó el disolvente a presión reducida, el crudo se disolvió en CH_2Cl_2 y el producto se precipitó con éter para dar **68a** (30 mg, 90 %) como un sólido blanco

Método B. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y fenilacetileno (20 μ L, 0.182 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argon, se añadió [(IPr)CuCl] (3 mg, 0.009 mmol) e *i*Pr₂NEt (66 μ L, 0.378 mmol). Después de agitar durante 48 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ y el producto se precipitó con Et₂O para dar **68a** (30 mg, 90 %) como un sólido blanco.

Método C. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y fenilacetileno (20 μ L, 0.182 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argon, se añadió [Cu(C18₆tren)]Br (17 mg, 0.009 mmol) y *i*Pr₂NEt (66 μ L, 0.378 mmol). Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ y el producto se precipitó con Et₂O para dar **68a** (31 mg, 92 %) como un sólido blanco.

Método D. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y fenilacetileno (20 μ L, 0.182 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), se añadió una disolución de CuSO₄·5H₂O (2.5 mg, 0.010 mmol) y ascorbato sódico (9 mg, 0.045 mmol) en agua (0.5 mL). Después de agitar vigorosamente durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de EDTA (1 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 \times 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂ y el producto se precipitó con Et₂O para dar **68a** (33 mg, 96%) como un sólido blanco.

P.f. (Et₂O): 207–209 °C.

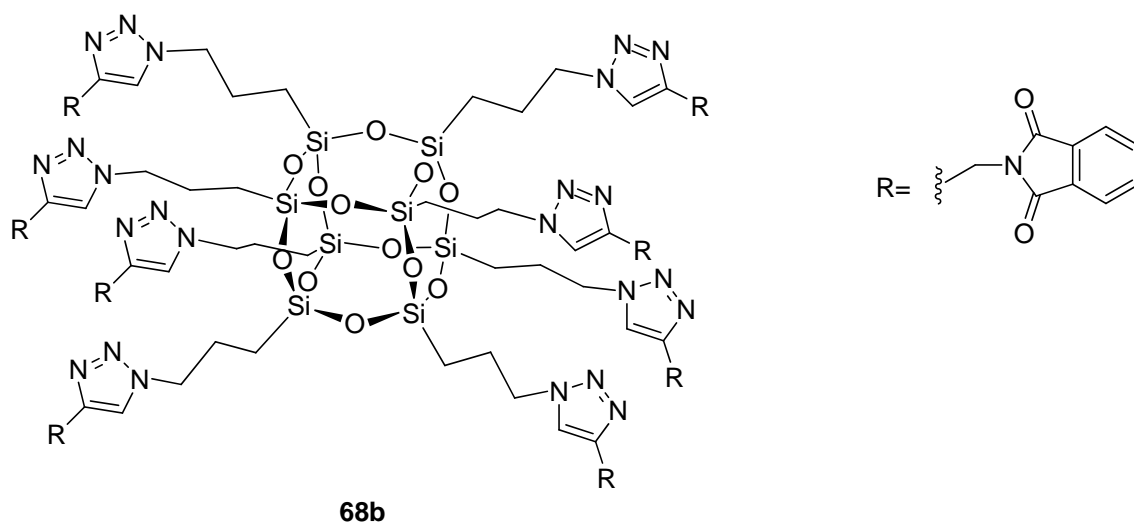
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.61-0.65 (m, 16H, SiCH₂), 2.00-2.04 (m, 16H, SiCH₂CH₂), 4.35 (t, 16H, *J* = 6.7 Hz, SiCH₂CH₂CH₂), 7.26-7.38 (m, 24H, Ar), 7.82 (d, 16H, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.95 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 8.8 (SiCH₂), 24.7 (SiCH₂CH₂), 52.4 (SiCH₂CH₂CH₂), 120.4 (CH en 1',2',3'-triazol), 125.8 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 129.0 (2CH, Ph), 130.8 (C, Ph), 148.1 (C en 1',2',3'-triazol).

²⁹Si RMN (79.5 MHz, CDCl₃) δ : -67.2.

HRMS (ESI): calculado para C₈₈H₉₇N₂₂O₁₂Si₈ [M + H⁺] 1905.5872, encontrado 1905.5816.

Octakis[3-(4'-((1'',3''-dioxoisindolin-2''-il)metil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)propil)]octasilsesquioxano (68b)



Método C. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y *N*-propargilftalimida (33 mg, 0.178 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argón, se añadió [Cu(C18₆tren)]Br (17 mg, 0.009 mmol) e *i*Pr₂NEt (66 µL, 0.378 mmol). Después de agitar durante 3 h a 80 °C bajo irradiación de microondas, se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH y se precipitó con CHCl₃ para dar **68b** como un sólido blanco (34.2 mg, 74 %).

Método D. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y *N*-propargilftalimida (33 mg, 0.178 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), se añadió una disolución de CuSO₄·5H₂O (2.5 mg, 0.010 mmol) y ascorbato sódico (9 mg, 0.045 mmol) en agua (1 mL). Después de agitar vigorosamente durante 18 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de EDTA (1 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con (2 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en MeOH y se precipitó con CHCl₃ para dar **68b** como un sólido blanco (28 mg, 61%).

P.f. (CHCl₃): 163–166 °C.

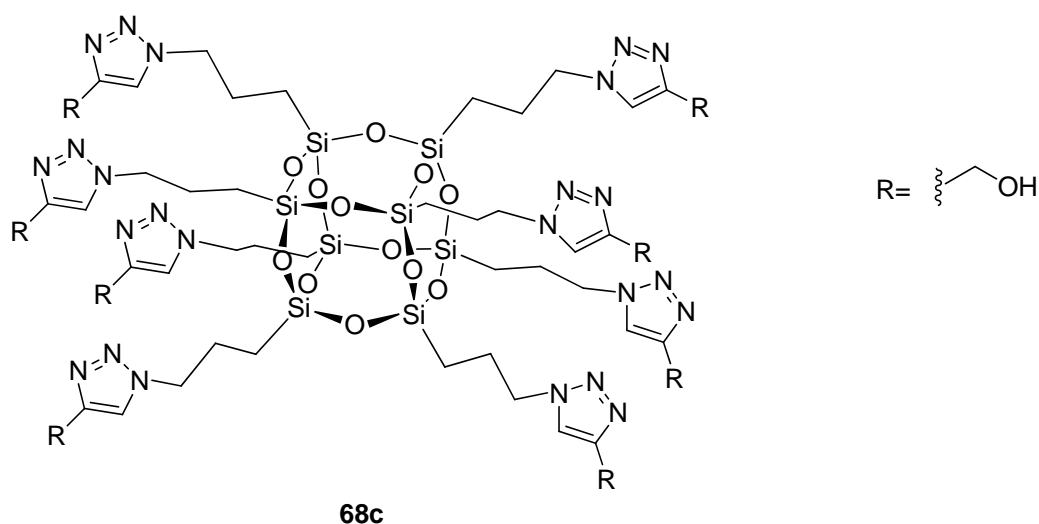
¹H RMN (400 MHz, [D₆]DMSO) δ: = 0.46–0.50 (m, 16H, SiCH₂), 1.74–1.78 (m, 16H, SiCH₂CH₂), 4.21 (t, 16H, J = 6.7 Hz, SiCH₂CH₂CH₂), 7.77–7.83 (m, 32H, Ar), 8.03 (s, 8H, 1,2,3-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ : = 7.9 (SiCH_2), 23.3 (SiCH_2CH_2), 32.9 (CH_2N -ftalimido), 51.2 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.1 (CH , 1',2',3'-triazol; 2CH ftalimido), 131.5 (2C, ftalimido), 134.4 (2CH, ftalimido), 142.2 (C en 1',2',3'-triazol), 167.2 ($\text{C}=\text{O}$, ftalimido).

^{29}Si RMN (79.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ : = -66.6.

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{112}\text{H}_{105}\text{N}_{32}\text{O}_{28}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 2569.5930, encontrado 2569.5841.

Octakis[(3-(4'-(hidroximetil)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-yl)propil)]octasilsesquioxano (68c)



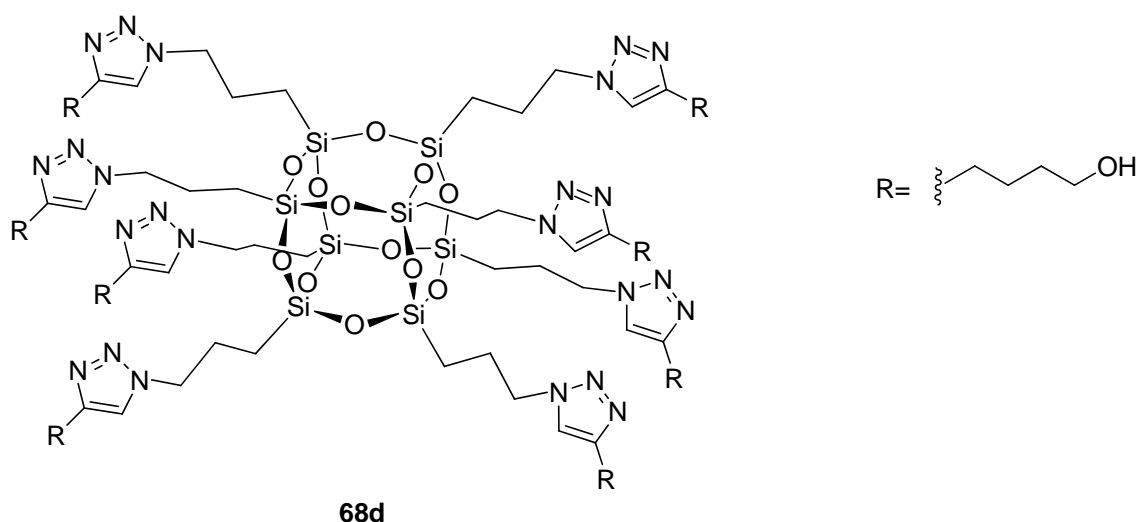
Método C. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y alcohol propargílico (11 μL , 0.189 mmol) en tolueno (1.0 mL), bajo argón, se añadió $[\text{Cu}(\text{C18}_6\text{tren})]\text{Br}$ (17 mg, 0.009 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (66 μL , 0.378 mmol). Después de agitar durante 3 h a 80 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas, se formó un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en MeOH (2 mL), la disolución se extrajo con hexano (3×3 mL) y la fase de metanol se concentró a presión reducida para dar **68c** como un aceite incoloro (18.5 mg, 67%). Usando THF/ H_2O (2:1) en lugar de tolueno en este procedimiento, se obtuvo **68c** con un rendimiento del 77 %, tras 25 h de reacción a temperatura ambiente.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : = 0.59–0.63 (m, 16H, SiCH_2), 1.92–1.98 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 4.39 (t, 16H, $J = 6.8$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.69 (s, 16H, CH_2OH), 7.93 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ : = 9.5 (SiCH_2), 25.2 (SiCH_2CH_2), 53.4 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.6 (CH_2OH), 124.5 (CH en 1',2',3'-triazol), 149.2 (C en 1',2',3'-triazol).

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{81}\text{N}_{24}\text{O}_{20}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 1537.4213, encontrado 1537.4253.

Octakis[3-(4'-(4''-hidroxibutil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)propil]silsesquioxano (68d)



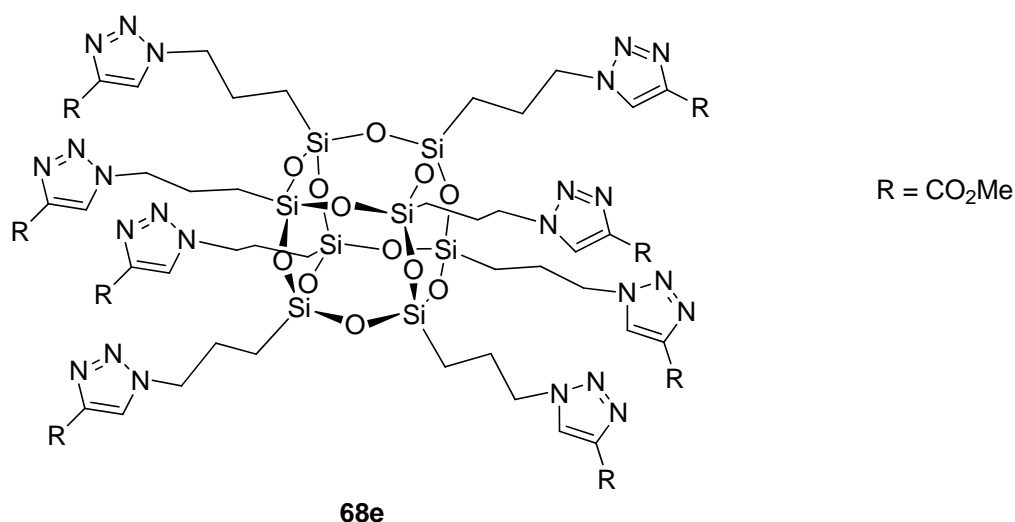
Metodo C. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y 5-hexin-1-ol (21 μL , 0.190 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argon, se añadió $[\text{Cu}(\text{C}_{18}\text{tren})]\text{Br}$ (17 mg, 0.009 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (66 μL , 0.378 mmol). Después de calentar durante 3 h a 80 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas, se formó un precipitado blanco. El precipitado se disolvió en (2 mL), la disolución se extrajo con hexano (3×5 mL), y la fase de metanol se concentró a presión reducida para dar **68d** (24 mg, 71%) como un aceite incoloro. Usando THF/ H_2O (2:1) en lugar de tolueno en este procedimiento, se obtuvo **68d** con un rendimiento de 80%, tras 25 h de reacción a temperatura ambiente.

^1H RMN (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ : = 0.45 (s.a., 16H, SiCH_2), 1.39–1.47 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.53–1.63 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.75 (s.a., 16H, SiCH_2CH_2), 2.55–2.60 (s.a., 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.37 (s.a., 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.22 (s.a., 16H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.39 (s.a., 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 7.79 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ : = 9.2 (SiCH_2 , dato obtenido de un espectro de HSQC), 24.1 (SiCH_2CH_2), 25.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 26.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 32.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 51.7 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 122.3 (CH en 1',2',3'-triazol), 147.6 (C en 1',2',3'-triazol).

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{72}\text{H}_{129}\text{N}_{24}\text{O}_{20}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 1873.7969, encontrado 1873.7951.

Octakis[3-(4'-(metoxycarbonil)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-il)propil]octasilsesquioxano (68e)



Método C. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y propiolato de metilo (16 μL , 0.180 mmol) en tolueno (1 mL), bajo argón, se añadió $[\text{Cu}(\text{C}_{18}\text{tren})]\text{Br}$ (17 mg, 0.009 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (66 μL , 0.378 mmol). Después de agitar durante 8 h a 80 $^\circ\text{C}$ bajo irradiación de microondas, se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH y se precipitó por adición de CHCl_3 para dar **68e** (28 mg, 88%) como un sólido blanco.

P.f. (CHCl_3): 125–127 $^\circ\text{C}$.

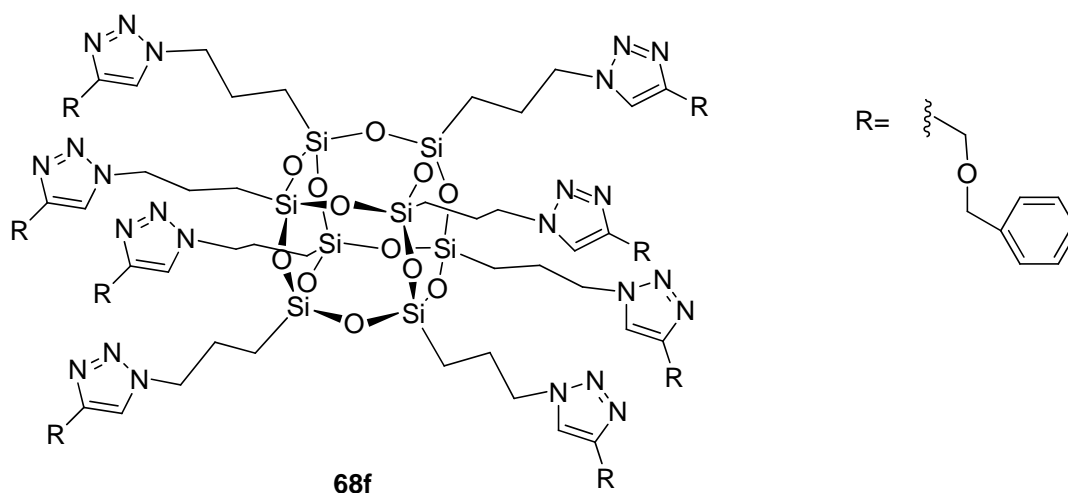
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : = 0.54–0.59 (m, 16H, SiCH_2), 1.97–2.02 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 3.93 (s, 24H, COOCH_3), 4.42 (t, 16H, $J = 6.7$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 8.24 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : = 8.3 (SiCH_2), 23.7 (SiCH_2CH_2), 52.2 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 52.4 (COOCH_3), 127.9 (CH en 1',2',3'-triazol), 139.8 (C en 1',2',3'-triazol), 161.1 (COOCH_3).

^{29}Si NMR (79.5 MHz, CDCl_3) δ : = -67.4.

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{81}\text{N}_{24}\text{O}_{28}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 1761.3806, encontrado 1761.3796.

Octakis[3-(4'-benciloximetil-1'-H-1',2',3'-triazol-1'-il)propil]octasilsesquioxano (68f)



El compuesto **68f** se sintetizó a partir de azido-POSS **36** y bencil propargil éter siguiendo el método D. La purificación del crudo de reacción se realizó mediante cromatografía en columna $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1) para dar **68f** como un aceite incoloro (12 mg, 81%).

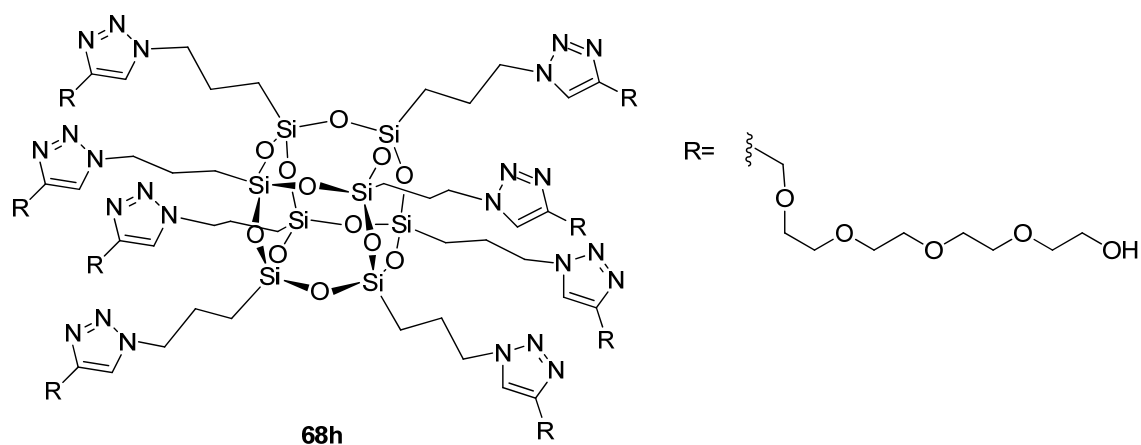
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : = 0.56–0.60 (m, 16H, SiCH_2), 1.90–1.25 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 4.42 (t, 16H, $J = 7.0$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.60 (s, 16H, CH_2Ph), 4.63 (s, 16H, CH_2O), 7.26–7.34 (m, 20H, ArH), 7.62 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : = 8.6 (SiCH_2), 23.9 (SiCH_2CH_2), 52.1 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 63.6 (CH_2O), 72.6 (CH_2Ph) 122.9 (CH en 1',2',3'-triazol), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.4 (2xAr), 137.8 (Ar), 145.0 (C en 1',2',3'-triazol).

^{29}Si RMN (79.5 MHz, CDCl_3) δ : = -67.3.

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{81}\text{N}_{24}\text{O}_{28}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{H}^+]$ 1128.8946, encontrado 1128.6489.

Octakis[3-(4'-(13''-hidroxi-2'',5'',8'',11''-tetraoxatridecil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il)propil]octasilsesquioxano (68h)



El compuesto **68h** se sintetizó azido-POSS **36** y el compuesto **55** siguiendo los métodos C y D. La purificación se realizó por cromatografía de exclusión en Sephadex LH-20, con MeOH como fase móvil. Se obtuvo **68h** como un aceite amarillo (22 mg, 94%; 17 mg, 77%, por los métodos C y D, respectivamente).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : = 0.49–0.78 (m, 16H, SiCH₂), 1.81–2.15 (m, 16H, SiCH₂CH₂), 3.43–3.86 (m, 144H, (OCH₂CH₂)₄O), 4.28 (t, 16H, J = 6.8 Hz, SiCH₂CH₂CH₂), 4.34 (s, 16H, CH₂O), 8.02 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

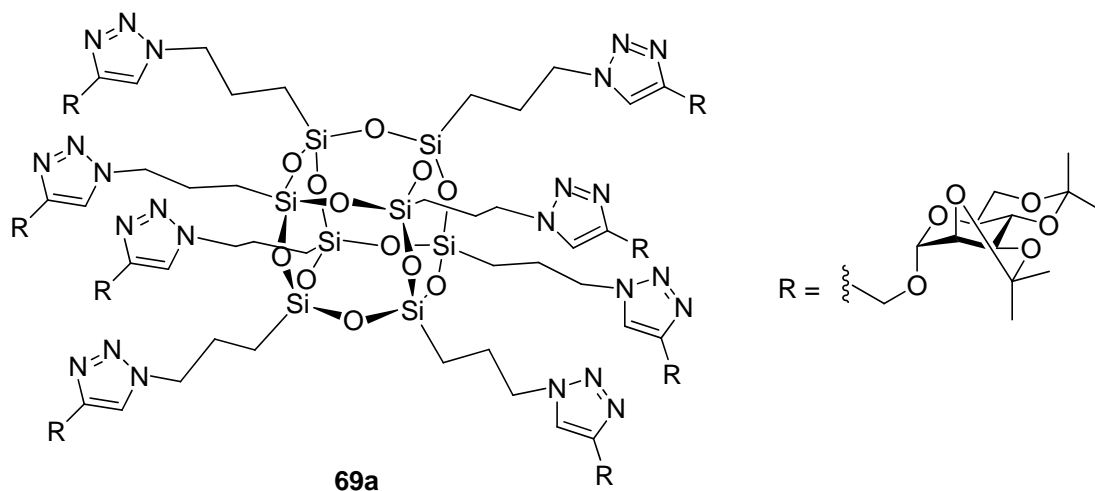
¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ : = 9.3 (SiCH₂), 25.0 (SiCH₂CH₂), 53.2 (SiCH₂CH₂CH₂), 62.2 (OCH₂CH₂)₄O), 65.1 (CH₂OH), 70.8 (OCH₂CH₂)₄O), 71.4 (OCH₂CH₂)₄O), 2 × 71.5 (OCH₂CH₂)₄O), 71.6 (OCH₂CH₂)₄O), 71.7 (OCH₂CH₂)₄O), 73.7 (OCH₂CH₂)₄O), 125.8 (CH en 1',2',3'-triazol), 138.5 (C en 1',2',3'-triazol).

²⁹Si RMN (79.5 MHz, CD₃OD) δ : = –67.1.

HRMS (ESI): calculado para C₁₁₂H₂₀₈N₂₄O₅₂Si₈ [M + 2H⁺] 1473.6262, encontrado 1473.8219.

7.3.4. Síntesis de neoglicoconjugados multiméricos basados en POSS mediante cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino

Octakis{3-[4'-((2'',3'':4'',6'')-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranos-1'')-il)metil]-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-il]propil}octasilsesquioxano (69a**)**



Método A. A una disolución de azido-POSS **36** (35 mg, 0.032 mmol) y 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-mannopiranosido de propargilo **41** (86 mg, 0.288 mmol) en THF (1 mL), bajo argón, se añadió (EtO)₃P·CuI (5 mg, 0.014 mmol) e *i*Pr₂NEt (91 μ L, 0.522 mmol). Después de agitar durante 9 h a 80 °C bajo irradiación de microondas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para dar **69a** (70 mg, 63%) como un sólido blanco.

Método C. A una disolución de azido-POSS **36** (51 mg, 0.047 mmol) y 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-mannopiranosido de propargilo **41** (144 mg, 0.483 mmol) en tolueno (5 mL), bajo argón, se añadió [Cu(C18₆tren)]Br (43 mg, 0.024 mmol) y *i*Pr₂NEt (135 μ L, 0.775 mmol). Después de agitar durante 8 h a 80 °C bajo irradiación de microondas, se formó un precipitado blanco. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para dar **69a** (127 mg, 78%) como un sólido blanco.

Método D. A una disolución de azido-POSS **36** (20 mg, 0.018 mmol) y 2,3:4,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-mannopiranosido de propargilo **41** (53 mg, 0.178 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), se añadió una disolución de CuSO₄·5H₂O (2.5 mg, 0.010 mmol) y ascorbato sódico (9 mg, 0.045 mmol) en agua (0.5 mL). Después de agitar

vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de EDTA (1 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×2 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) para dar **69a** (53 mg, 85%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.03$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

P.f. (CH_2Cl_2): 118–122 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : = 0.57–0.61 (m, 16H, SiCH_2), 1.25 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 24 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.92–2.03 (m, 16 H, SiCH_2CH_2), 3.51–3.60 (m, 8 H, H-5''), 3.66–3.67 (m, 8 H, H-4''), 3.70 (t, 8H, $J = 10.5$ Hz, H-6a''), 3.82 (dd, 8 H, $J = 5.6, 10.5$ Hz, H-6b''), 4.05 (dd, 8 H, $J = 5.4, 7.8$ Hz, H-3''), 4.11 (d, 8 H, $J = 5.4$ Hz, H-2''), 4.27 (t, 16 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.60 (d, 8H, $J = 12.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-1''$), 4.77 (d, 8H, $J = 12.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-1''$), 5.09 (s, 1H, H-1''), 7.72 (s, 8H, CH en 1,2,3-triazol).

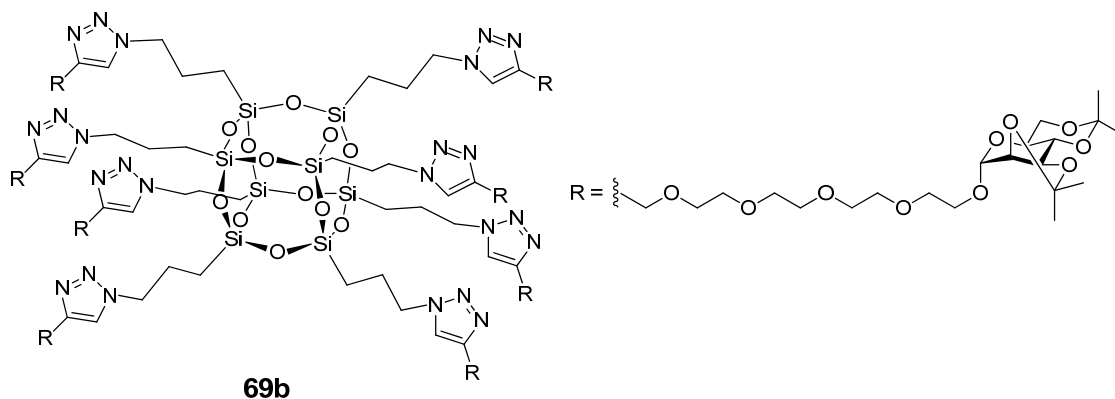
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : = 8.9 (SiCH_2), 19.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 (SiCH_2CH_2), 26.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.4 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.5 ($\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-1''$), 61.8 (C-5''), 62.2 (C-6''), 72.8 (C-4''), 75.0 (C-3''), 76.1 (C-2''), 97.2 (C-1''), 99.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 123.6 (CH en 1,2,3-triazol), 143.9 (C en 1,2,3 triazol).

^{29}Si RMN (79.5 MHz, CDCl_3) δ : = –67.3.

MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z : 3496 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{144}\text{H}_{226}\text{N}_{24}\text{O}_{60}\text{Si}_8$ $[(\text{M} + 2\text{H})^{2+}]$ 1737.6762, encontrada 1737.6858 $(\text{M}+2\text{H})^{+2}$.

Octakis-(3-(4'-(13''-(2''',3''':4''',6'''-di-*O*-isopropiliden- α -D-manopiranos-1'''-il)-2'',5'',8'',11''-tetraoxatridecyl)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-yl)propyl)octasilsesquioxano (69b)



El compuesto **69b** se sintetizó a partir de azido-POSS **36** y **45** siguiendo el método A indicado en la síntesis del compuesto **69a**. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1) para dar **69b** (150 mg, 80%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +2.24$ ($c = 1.5$, CHCl_3)

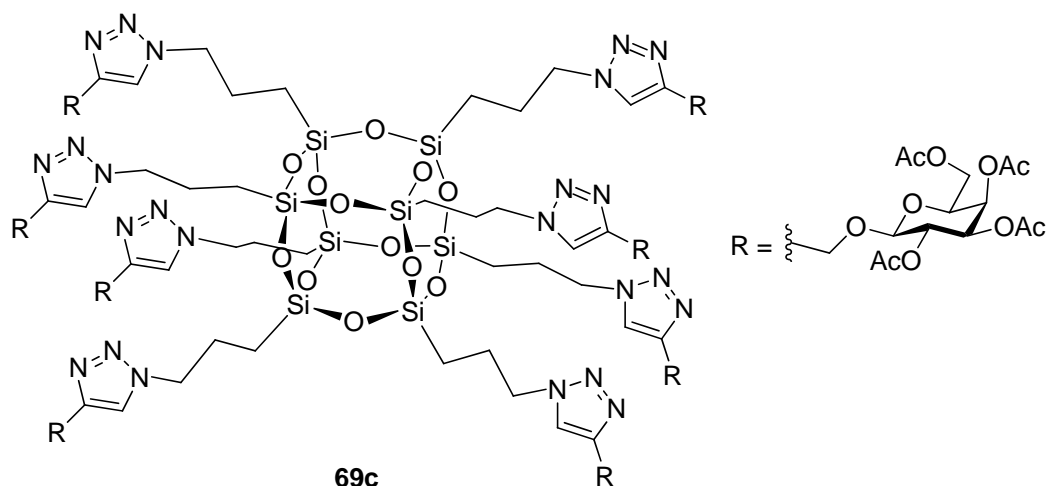
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.56-0.67 (m, 16H, , SiCH_2), 1.34 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.90-2.08 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 3.57 (dd, 8H, $J_{5-4} = 10.1$, $J_{5-6} = 5.6$ Hz, H-5'''), 3.60-3.62 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$), 3.62-3.70 (m, 112H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 3.70-3.76 (m, 16H, H-4, H-6a'''), 3.75-3.82 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$), 3.85 (dd, 8H, $J_{6a-6b} = 10.7$, $J_{6b-5} = 5.6$ Hz, H-6b'''), 4.31 (t, 16H, $J = 6.4$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.13 (dd, 8H, $J_{4-3} = 7.9$, $J_{3-2} = 5.7$ Hz, H-3'''), 4.20 (d, 8H, $J = 5.6$ Hz, H-2'''), 4.60 (s, 16H, OCH_2CCH), 5.04 (s, 8H, H-1'''), 7.67 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 8.6 (SiCH_2), 18.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 (SiCH_2CH_2), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 52.2 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.3 (C-5'''), 61.9 (C-6'''), 64.4 (CH_2CCH), 66.6 ($\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$), 69.10 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CCH}$), 70.0 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.4 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.5 ($2x(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 70.6 ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 72.7 (C-4'''), 74.8 (C-3'''), 75.9 (C-2'''), 97.6 (C-1'''), 99.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 123.0 (CH en 1,2,3-triazol), 144.8 (C en 1,2,3-triazol).

^{29}Si NMR (79.5 MHz, CDCl_3) δ : -67.5 .

MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z : 4908.9 $[M+Na]^+$.

Octakis{3-[4'-((2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranos-1''-il)metil)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-il]propil}octasilsesquioxano (69c)



El compuesto **69c** se sintetizó a partir de azido-POSS **36** y **42** siguiendo el método A indicado en la síntesis del compuesto **69a**. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) para dar **69c** (80 mg, 77%) como un aceite incoloro.

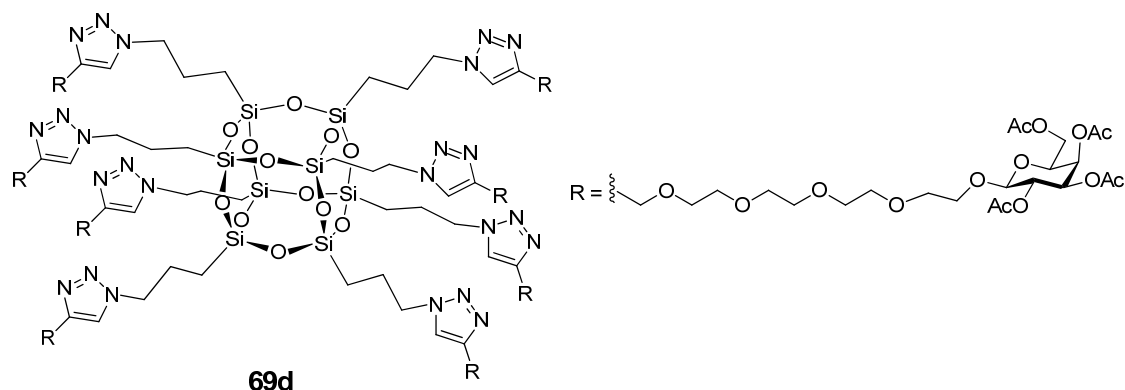
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.59-0.63 (m, 16H, $SiCH_2$), 1.96-2.06 (m, 16H, $SiCH_2CH_2$) 1.96 (s, 24H, $OCOCH_3$), 2×2.03 (s, 48H, $OCOCH_3$), 2.12 (s, 24H, $OCOCH_3$), 3.96 (t, 8H, $J_{5-6} = 6.5$ Hz, H-5''), 4.07-4.22 (m, 16H, H-6'') 4.30-4.32 (m, 16H, $SiCH_2CH_2CH_2$), 4.67 (d, 8H, $J_{1-2} = 7.8$ Hz, H-1''), 4.77 (d, 8H, $J_{1a'-1b'} = 11.9$, CH_2O-C1''), 4.96 (d, 8H, $J_{1a'-1b'} = 11.9$, CH_2O-C1''), 5.00-5.05 (m, 8H, H-3''), 5.02 (dd, 8H, $J_{2-3} = 10.3$, $J_{2-1} = 7.8$ Hz, H-2''), 5.38 (d, 8H, $J_{3-4} = 3.3$ Hz, H-4''), 7.63 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.9 ($SiCH_2$), 20.8 ($OCOCH_3$), 20.9 ($2 \times OCOCH_3$), 21.0 ($OCOCH_3$), 24.1 ($SiCH_2CH_2$), 52.5 ($SiCH_2CH_2CH_2$), 61.3 (C-6''), 63.7 (CH_2CCH), 67.4 (C-4''), 69.0 (C-2''), 71.0 (C-3'', C-5''), 100.7 (C-1''), 123.4 (CH en 1,2,3-triazol), 144.2 (C en 1,2,3-triazol), 169.7 ($OCOCH_3$), 170.2 ($OCOCH_3$), 170.3 ($OCOCH_3$), 170.6 ($OCOCH_3$).

^{29}Si NMR (79.5 MHz, $CDCl_3$) δ : -67.9.

HR-EM (ESI): calculado para $C_{160}H_{226}N_{24}O_{92}Si_8$ $[M + 2H^+]$ 2088.5870, encontrado 2088.7459, $C_{160}H_{227}N_{24}O_{92}Si_8$ $[M + 3H^+]$ 1392.3916 encontrado 1392.7123.

Octakis-(3-(4'-(13''-(2''',3''',4''',6'''-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranos-1'''-il)-2'',5'',8'',11''-tetraoxatridecyl)-1'*H*-1',2',3'-triazol-1'-yl)propyl)octasilsesquioxano (69d)



El compuesto **69d** se sintetizó a partir de azido-POSS **36** y **46** siguiendo el método A indicado en la síntesis del compuesto **69a**. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash ($CH_2Cl_2/MeOH$ 7:1) para dar **69d** (65 mg, 81%) como un aceite incoloro.

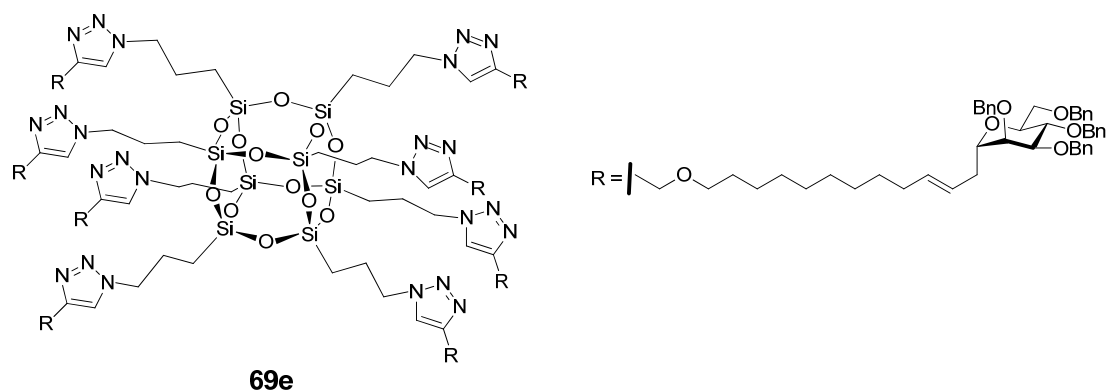
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.59 (s.a., 16H, $SiCH_2$), 1.95 (s, 24H, $OCOCH_3$), 1.98-2.09 (m, 16H, $SiCH_2CH_2$), 2.02 (s, 48H, $2 \times OCOCH_3$), 2.12 (s, 24H, $OCOCH_3$), 3.96-3.62 (m, 96H, $(OCH_2CH_2)_3O$), 3.69-3.72 (m, 8H, CH_2O-C1'''), 3.89-3.90 (m, 8H, $H-5'''$), 3.91-3.94 (m, 8H, CH_2O-C1'''), 4.07-4.16 (m, 16H, $H-6'''$), 4.30 (s.a., 16H, $SiCH_2CH_2CH_2$), 4.54 (d, 8H, $J_{1-2} = 7.7$ Hz, $H-1'''$), 4.64 (s.a., 16H, CH_2CCH), 4.99 (d, 8H, $J_{3-2} = 10.7$, $J_{3-4} = 3.5$ Hz, $H-3'''$), 5.16 (dd, 8H, $J_{2-3} = 10.7$, $J_{2-1} = 7.7$ Hz, $H-2'''$), 5.38 (d, 8H, $J_{3-4} = 3.5$ Hz, $H-4'''$), 7.66 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.8 ($SiCH_2$), 20.7 ($OCOCH_3$), 20.8 ($2 \times OCOCH_3$), 20.9 ($OCOCH_3$), 24.0 ($SiCH_2CH_2$), 52.3 ($SiCH_2CH_2CH_2$), 61.3 ($C-6'''$), 64.7 (CH_2O-C1'''), 67.1 ($C-4'''$), 68.8 ($C-2'''$), 69.2 (CH_2O-C1'''), 69.8 ($((OCH_2CH_2)_3)$), 70.2 ($((OCH_2CH_2)_3)$), 70.6 ($3 \times (OCH_2CH_2)_3$), 70.7 ($((OCH_2CH_2)_3)$), 70.7 ($C-3'''$), 70.9 ($C-5'''$), 101.4 ($C-1'''$), 123.2 (CH del 1',2',3'-triazol), 144.8 (C del 1',2',3'-triazol), 169.6 ($OCOCH_3$), 170.2 ($OCOCH_3$), 170.3 ($OCOCH_3$), 170.5 ($OCOCH_3$).

^{29}Si NMR (79.5 MHz, CDCl_3) δ : -67.3 .

HR-EM (ESI): calculado para $\text{C}_{224}\text{H}_{357}\text{N}_{24}\text{O}_{124}\text{Si}_8$ $[\text{M} + 2\text{H}^+]$ 2795.5260, encontrado 2795.5311, $\text{C}_{224}\text{H}_{358}\text{N}_{24}\text{O}_{124}\text{Si}_8$ $[\text{M} + 3\text{H}^+]$ 1864.0200, encontrado 1864.0228, $\text{C}_{224}\text{H}_{358}\text{N}_{24}\text{O}_{124}\text{Si}_8$ $[\text{M} + 4\text{H}^+]$ 1398.2669, encontrado 1398.2710.

Octakis-(3-(4'-(((*E*)-12''-((2''',3''',4''',6'''-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)dodec-10''-eniloxi)metil)-1*H*-1',2',3'-triazol-1'-il)propyl)octasilsesquioxano (69e)



El compuesto **69e** se sintetizó a partir de azido-POSS **36** y **48** siguiendo el método A indicado en la síntesis del compuesto **69a**. La purificación se realizó por cromatografía en columna flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:1) para dar **69e** (55 mg, 62%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.46-0.62 (m, 16H, SiCH_2), 1.05-1.33 (m, 80H, H-9''-H-5''), 1.38-1.61 (m, 32H, H-4'' y H-3''), 1.77-2.02 (m, 32H, $\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$, SiCH_2CH_2), 2.17-2.33 (m, 16H, $\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$), 3.40-3.47 (m, 16H, H-2''), 3.60 (dd, 8H, $J_{6a-6b} = 10.6$, $J_{6a-5} = 4.3$ Hz, H-6a'''), 3.62-3.67 (m, 16H, H-2''' y H-4'''), 3.74-3.82 (m, 2H, H-6b'''), 3.84-3.94 (m, 16H, H-1''', H-3'''), 3.95-4.03 (m, 8H, H-5'''), 4.23 (t, 8H, $J = 6.1$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.38-4.55 (m, 56H, CH_2Ph), 4.50 (s, 16H, (OCH_2CCH)), 4.61 (d, 7H, $J = 12$ Hz, CH_2Ph), 5.19-5.28 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$), 5.33-5.41 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$), 7.14-7.31 (m, 160H, Ar), 7.55 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 8.7 (SiCH_2), 23.9 (SiCH_2CH_2), 26.1, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 30.0 ($\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$), 32.7 ($\text{OCH}_2\text{CHCHCH}_2$), 52.7 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 64.3

MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z: 7073 [M+Na]⁺.

•



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.61 (s.a., 16H, SiCH₂), 1.25 (s.a., 80H, H-9''-H-5'), 1.59 (s.a., 32H, H-4'' y H-3''), 1.98 (s.a, 32H, OCH₂CHCHCH₂, SiCH₂CH₂), 2.11-2.43 (m, 16H, OCH₂CHCHCH₂), 3.51 (s.a., 16H, H-2''), 3.59-3.64 (m, 8H, H-5'''), 3.66-3.82 (m, 32H, H-6''', H-3''' y H-4'''), 3.83-3.96 (dd, 8H, H-2'''), 3.97- 4.07 (m, 16H, H-1'''), 4.30 (s.a., 8H, SiCH₂CH₂CH₂), 4.39-4.87 (m, 64H, CH₂Ph), 4.60 (s, 16H, (OCH₂CCH),), 5.17-5.50 (m, 16H, OCH₂CHCHCH₂, OCH₂CHCHCH₂), 6.95-7.51 (m, 160H, Ar), 7.64 (s, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

227

69.5 (C6'''), 71.1 (C-2''), 71.3 (CH₂Ph), 71.9 (CH₂Ph), 73.2 (C-1'''), 73.4 (CH₂Ph), 73.7, 74.5, 74.8, 74.9 (CH₂Ph), 77.2, 122.8 (CH en 1',2',3'-triazol), 125.1 (OCH₂CHCHCH₂), 127.4 (Ar), 127.6 (Ar), 127.8 (Ar), 2 × 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 129.2 (Ar), 129.3 (Ar), 129.6 (Ar), 133.3 (OCH₂CHCHCH₂), 138.1 (Ar), 138.2 (Ar), 138.3 (Ar), 145.2 (C en 1',2',3'-triazol)

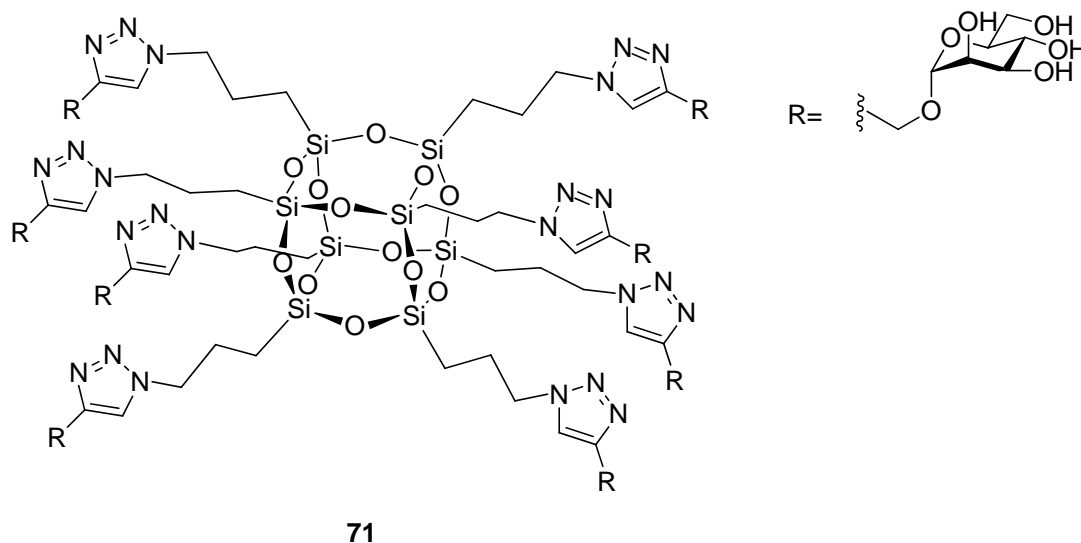
MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z: 7073 [M+Na]⁺.

7.3.5. Desprotección de los glico-POSS protegidos con grupo acetales

Método A. A una disolución de glico-POSS protegido con grupos acetales en una mezcla THF/H₂O 4:1 (0.2 M) se añadió ácido trifluoroacético (20 equiv) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar los correspondientes glico-POSS totalmente desprotegidos.

Método B. Una disolución de glico-POSS protegido con grupos acetales, en ácido acético al 80% en agua se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose los correspondientes glico-POSS totalmente desprotegidos.

Octakis{3-[4'-((α -D-manopiranos-1''-il)metil)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-il]propil}octasilsesquioxano (71)



$[\alpha]_D^{20} = +14.28$ ($c = 1.03$, CH_3OH)

P.f. (H_2O): 112–116 °C.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ : = 0.32–0.44 (m, 16H, SiCH_2), 1.74–1.78 (m, 16 H, SiCH_2CH_2), 3.47–3.78 (m, 48 H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6a'', H-6b''), 4.14–4.30 (m, 16 H, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.61–4.68 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{O-C1''}$), 4.8 (s, 8H, H-1''), 7.9 (bs, 8H, CH en 1',2',3'-triazol).

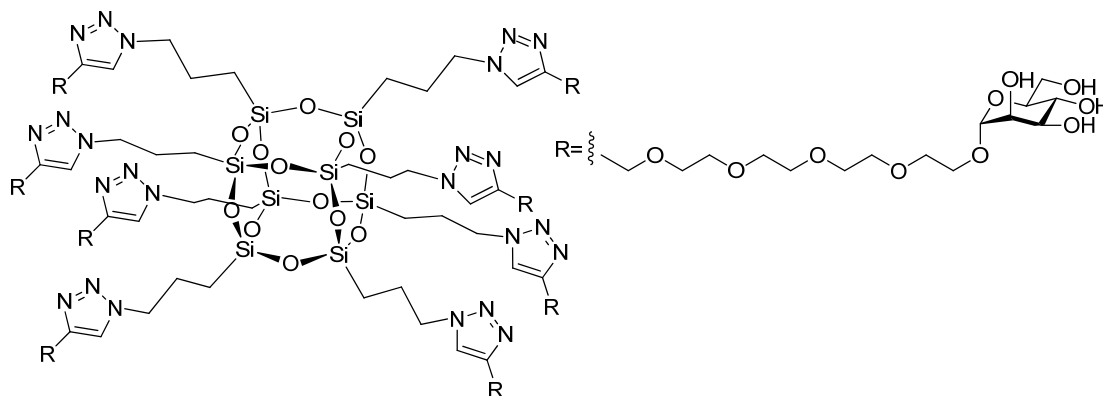
^{13}C RMN (125 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) δ : = 10.7 (SiCH_2), 25.2 (SiCH_2CH_2), 53.46 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.0 ($\text{CH}_2\text{O-C1''}$), 62.3 (C-6''), 68.1 (C-4''), 71.4 (C-2''), 71.9 (C-3''), 74.5 (C-5''), 100.7 (C-1''), 126.4 (CH en 1',2',3'-triazol), 144.97 (C en 1',2',3'-triazol).

^{29}Si RMN (HMBC, CD_3OD) δ : = –66.4.

MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z : 2855 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{97}\text{H}_{161}\text{N}_{23}\text{NaO}_{60}\text{Si}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 2855.8258, encontrado 2855.8253.

Octakis-(3-(4'-(13''-(α -D-manopiranos-1'''-il)-2'',5'',8'',11''-tetraoxatridecyl)-1'H-1',2',3'-triazol-1'-yl)propyl)octasilsesquioxano (72)



72

$[\alpha]_D^{20} = +20.81$ ($c = 1.23$, CH_3OH)

^1H RMN (500MHz, CD_3OD) δ : 0.55-0.74 (m, 16H, SiCH_2), 1.88-2.00 (m, 16H, SiCH_2CH_2), 3.54-3.58 (m, 8H, H-5'''), 3.58-3.68 (m, 128H, H-4''', $\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$), 3.68-3.74 (m, 16H, H-3''', H-6a'''), 3.79-3.86 (m, 24H, $\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$, H-6b''', H-2'''), 4.40 (t, 16H, $J = 6.4$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.65 (s, 16H, OCH_2CCH), 5.9 (s, 8H, H-1), 8.00 (s, 8H, CH en 1,2,3-triazol).

^{13}C RMN (125MHz, CD_3OD) δ : 8.0 (SiCH_2), 23.5 (SiCH_2CH_2), 51.5 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.3 (C-6'''), 63.6 (CH_2CCH), 66.5 ($\text{CH}_2\text{O}-\text{C1}'''$), 67.2 (C-4'''), 69.4 $((\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O})$, 69.9 $((\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O})$, 70.0 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O}$, 70.1 $(2x(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O})$, 70.2 $((\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{O})$, 70.7 (C-2'''), 71.1 (C-3'''), 73.2 (C-5'''), 100.3 (C-1'''), 123.8 (s, 8H, CH en 1,2,3-triazol), 144.5 (s, 8H, C en 1,2,3-triazol).

^{29}Si RMN (HMBC, CD_3OD) δ : -66.9 .

MALDI-TOF (matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico) m/z : 4268.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

